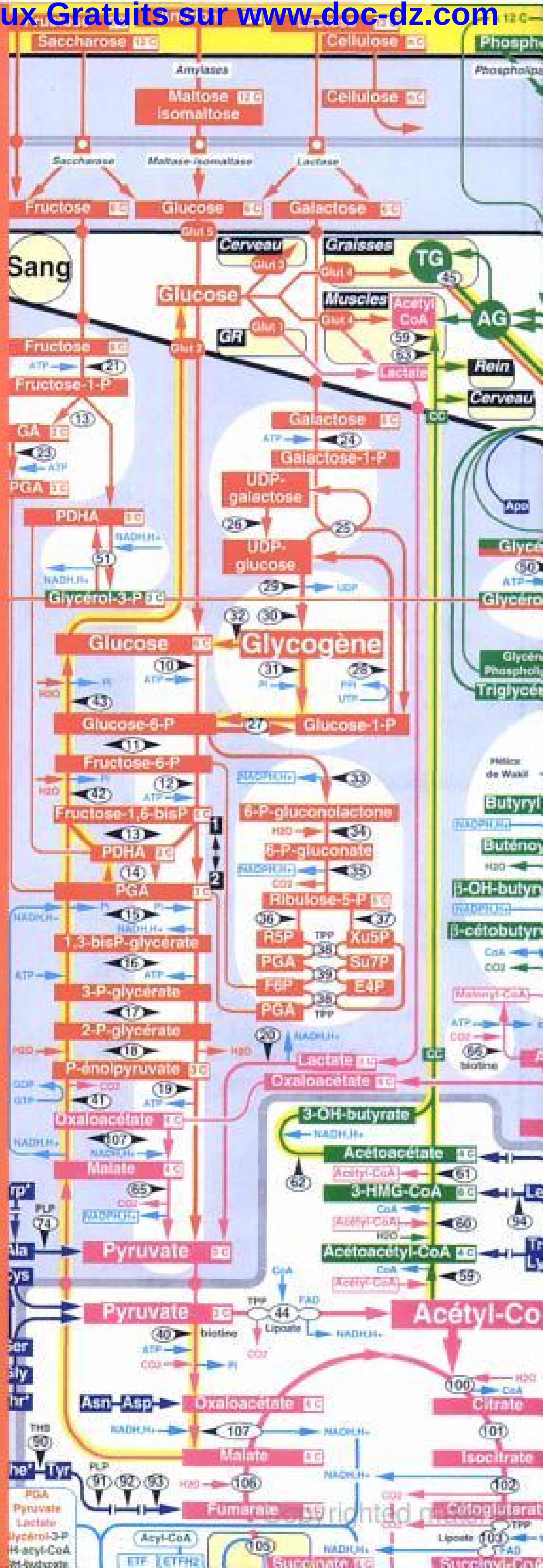
ELSEVIER

Bernadette et Philippe Hecketsweiler

Voyage en biochimie

Circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique

3[e] édition



Voyage en biochimie

Circuits en biochimie humaine,
nutritionnelle et métabolique

3e édition



Bernadette et Philippe Hecketsweiler

Voyage en biochimie

Circuits en biochimie humaine,
nutritionnelle et métabolique

3e édition

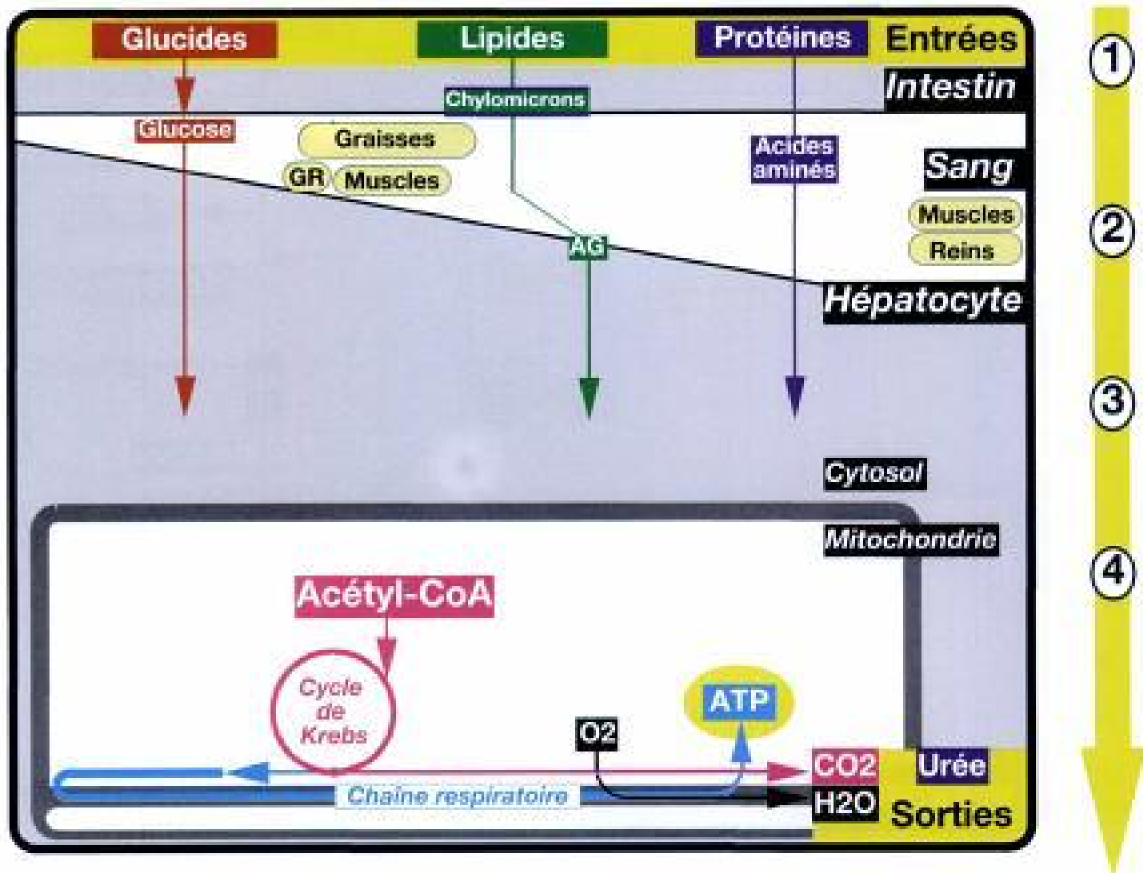


ELSEVIER

Sommaire

NB : page 66 définitions abréviations

Le destin des aliments



Première étape : l'intestin

Dans l'intestin, les aliments sont digérés. Les nutriments obtenus sont absorbés, passant de la lumière intestinale dans la cellule intestinale (entérocyte), puis dans le sang sous forme de glucose, de chylomicrons et d'acides aminés.

Deuxième étape : le sang

Les nutriments sont transportés par le sang dans les organes (foie, reins...) ou les tissus (muscles, globules rouges -GR-, graisses corporelles...) et pénètrent dans les cellules. Chaque organe ou tissu a des caractéristiques métaboliques propres (Panorama 4).

Le foie joue un rôle fondamental dans tous les métabolismes. C'est la raison pour laquelle la cellule hépatique ou hépatocyte est prise comme modèle.

Troisième étape : le cytosol

Les nutriments, sitôt franchie la membrane cellulaire de l'hépatocyte, arrivent au sein du cytosol, au milieu d'une myriade d'organites intracellulaires : mitochondries, lysosomes, réticulum endoplasmique, peroxysomes... Seule la mitochondrie est représentée sur les schémas.

Le cytosol est le siège principal du « *métabolisme intermédiaire* » qui consiste en une dégradation progressive des nutriments en molécules plus petites. Ces métabolites intermédiaires seront impliqués dans les fonctions de synthèse et de réserve qui constituent « *l'anabolisme* ».

Quatrième étape : la mitochondrie

Le stade ultime du métabolisme des nutriments est la production d'énergie indispensable aux fonctions des cellules. C'est le rôle d'organites intracellulaires spécialisés, les mitochondries, qui sont au centre du « *catabolisme énergétique* ».

Les divers métabolites issus de la dégradation des nutriments dans le cytosol sont transportés dans les milliers de mitochondries que contient une cellule. Leur dégradation s'y poursuit et conduit à une petite molécule clé, à deux atomes de carbone, l'acétyl-CoA.

L'acétyl-CoA joue un rôle crucial dans le métabolisme car c'est le produit commun de la dégradation des nutriments et c'est la voie d'entrée dans le catabolisme final qui consiste à séparer le carbone de l'hydrogène et à récupérer l'énergie chimique. Par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire, le carbone sera éliminé sous forme de gaz carbonique, CO_2, l'hydrogène sera éliminée sous forme d'eau, H_2O, et l'énergie récupérée conduira à la formation de l'ATP, qui est la « *monnaie énergétique* » de la cellule.

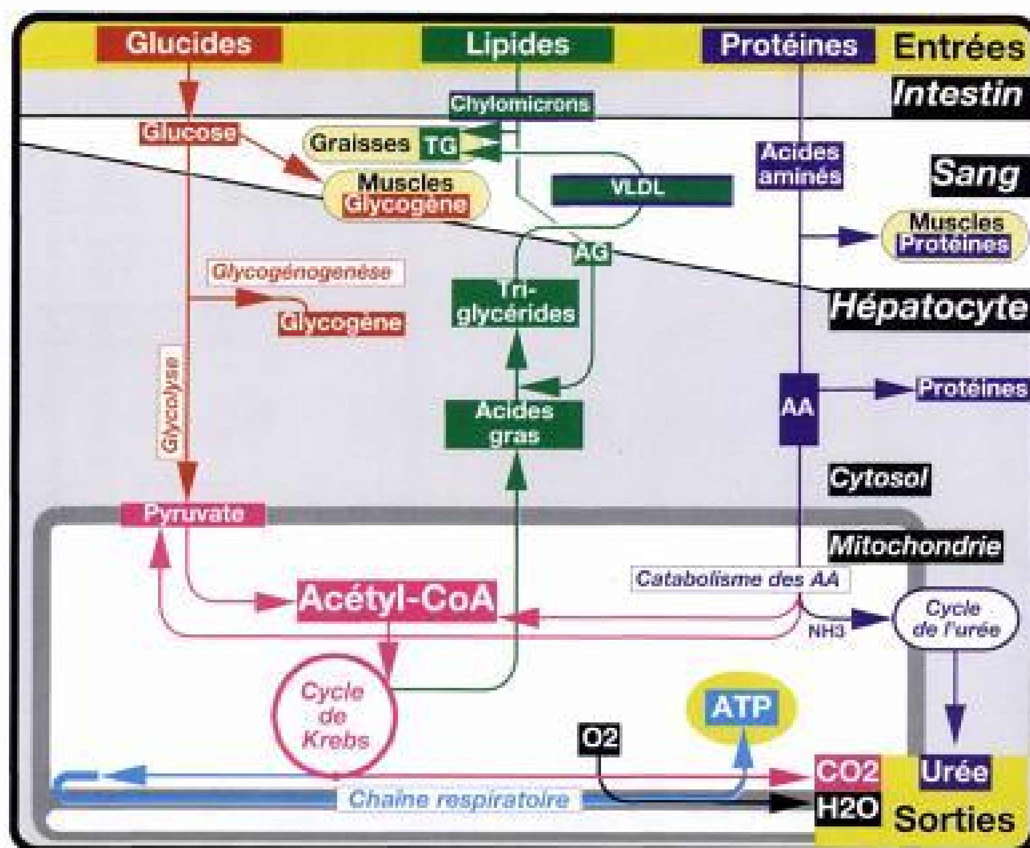
Au terme du « voyage »,

glucides, lipides, protéines et oxygène (O_2) qui constituent les « entrées » ont été transformés en énergie (ATP) et CO_2, H_2O, urée qui sont donc les « sorties ».

Mais en réalité, la situation varie fortement selon l'alimentation : en période alimentaire, l'organisme constitue des réserves (Panorama 2) alors qu'en situation de jeûne l'organisme consomme ses réserves (Panorama 3). Cette alternance nutritionnelle et métabolique est étroitement régulée par des enzymes clés dont l'activité est sous la dépendance de deux hormones pancréatiques, l'insuline et le glucagon (Panorama 4).

La période alimentaire

NB : page 66 définitions abréviations



En période alimentaire, l'organisme constitue des réserves

A partir des glucides et des lipides alimentaires, l'organisme constitue des réserves qui seront utilisées pendant la période de jeûne. Ces réserves sont constituées principalement de glycogène dans le foie (# 150 g) et les muscles (# 300 g), et detriglycérides (TG) dans les graisses corporelles (# 8 kg).

En période alimentaire, la sécrétion importante d' insuline par le pancréas stimule la constitution des réserves glucidiques et lipidiques, augmente la synthèse protéique et favorise l'utilisation de glucose pour la production d'ATP.

La constitution des réserves d'origine glucidique

Les glucides alimentaires aboutissent à la formation de glucose qui est libéré dans le sang.

Le glucose capté par les cellules des tissus est :
• utilisé, via la glycolyse, le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire, pour la production d'ATP ;
• mis en réserve sous forme de glycogène.

La mise en réserve du glucose sous forme de glycogène constitue la glycogénogenèse. Elle se produit principalement dans le foie et dans les muscles.

Quand les possibilités de stockage sous la forme de glycogène sont saturées, le foie met en réserve le glucose en excès sous forme de lipides, via l'acétyl-CoA. Les acides gras synthétisés conduisent aux triglycérides qui sont exportés.

La constitution des réserves d'origine lipidique

Les lipides alimentaires aboutissent à la formation de lipoprotéines : les chylomicrons.

Dans le sang, les chylomicrons libèrent des acides gras (AG) qui sont mis en réserve sous forme de triglycérides (TG) dans les graisses corporelles (tissu adipeux) selon deux voies différentes.

La première voie est directe : les acides gras (AG) sont directement stockés dans les graisses corporelles sous forme de triglycérides (TG).

La seconde voie est indirecte et fait intervenir le foie : les AG sont captés par le foie et convertis en triglycérides (TG). Ces TG, ainsi que ceux d'origine glucidique et protidique, sont exportés dans le sang sous forme de lipoprotéines endogènes, les VLDL, et pour leur majorité, stockés dans les graisses corporelles du tissu adipeux.

La constitution des « réserves » d'origine protéique

A l'inverse des glucides et des lipides, les protéines alimentaires ne sont pas mises en réserve sous la forme d'une molécule spécifique.

Les acides aminés (AA) issus de la digestion des protéines sont apportés par le sang à tous les tissus qui les utilisent pour assurer le renouvellement constant de leurs protéines (# 11 kg). Les muscles en représentent la part la plus importante qui, sans être une vraie « réserve », sera mobilisée en cas de pénurie.

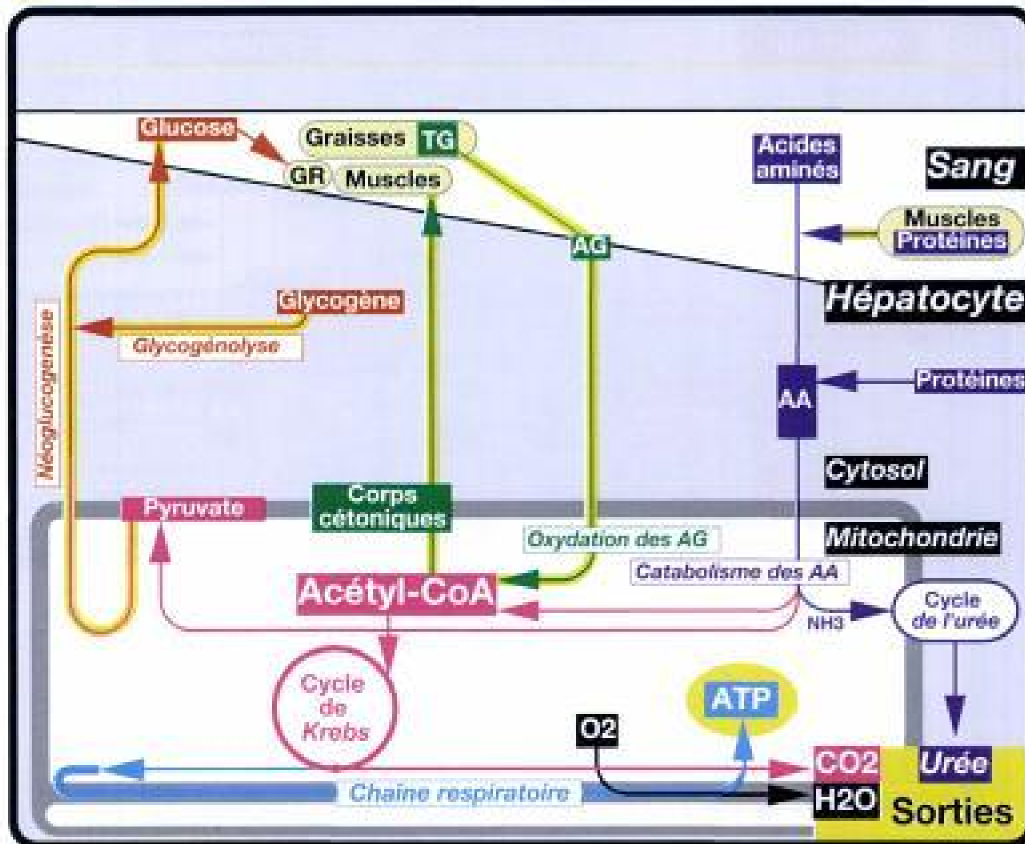
Le foie met en réserve l'excès d'AA sous forme de lipides :

• l'azote est éliminé sous forme d'ammoniac NH_3 puis d'urée ;

• les « squelettes carbonés » aboutissent au pyruvate et à l'acétyl-CoA : ils conduisent à la formation d'acides gras puis de triglycérides.

NB : les flux métaboliques caractéristiques du jeûne sont surlignés

La situation de jeûne



En situation de jeûne, l'organisme consomme ses réserves

Les réserves constituées en période alimentaire (Panorama 2) sont utilisées en situation de jeûne pour fournir l'énergie (ATP) et les molécules indispensables aux processus vitaux.

Pendant cette période, la diminution de la sécrétion d'insuline et l'augmentation de la sécrétion de glucagon par le pancréas stimule très vite la mobilisation des réserves énergétiques : glycogène hépatique et triglycérides (TG) des graisses corporelles.
Le glucose libéré du glycogène est réservé aux cellules glucodépendantes et au cerveau.
Les acides gras libérés des TG sont utilisés par la majorité des tissus pour la production d'ATP et sont transformés par le foie en carburants relais : les corps cétoniques.
Si le jeûne se prolonge, l'organisme « pioche » dans ses protéines musculaires.

La mobilisation des réserves en glycogène du foie

Dès que l'apport en glucose d'origine alimentaire diminue, le foie dégrade le glycogène, produit du glucose - c'est la glycogénolyse - et l'exporte dans le sang.

Cet apport de glucose d'origine hépatique est indispensable pour le cerveau et les cellules gluco-dépendantes, comme les globules rouges (GR), qui ne produisent leur énergie qu'à partir du glucose.

La réserve hépatique de glycogène étant limitée (et le glycogène musculaire ne pouvant fournir de glucose sanguin), une autre voie de synthèse de glucose doit intervenir dans le foie : c'est la néoglucogenèse.

La mobilisation des réserves en triglycérides des graisses corporelles

Les triglycérides (TG) constituent la plus importante réserve énergétique de l'organisme, mais leurs acides gras (AG) ne peuvent être convertis en glucose. Ils sont utilisés par les tissus pour la synthèse d'ATP et convertis par le foie en corps cétoniques.

Les étapes sont les suivantes :
- les TG des graisses corporelles libèrent leurs AG dans le sang ;
- le foie capte les AG, les oxyde en acétyl-CoA, et effectue la synthèse des corps cétoniques ;
- les corps cétoniques passent dans le sang et sont utilisés par de nombreux tissus, tels que les muscles et le cerveau (après adaptation).

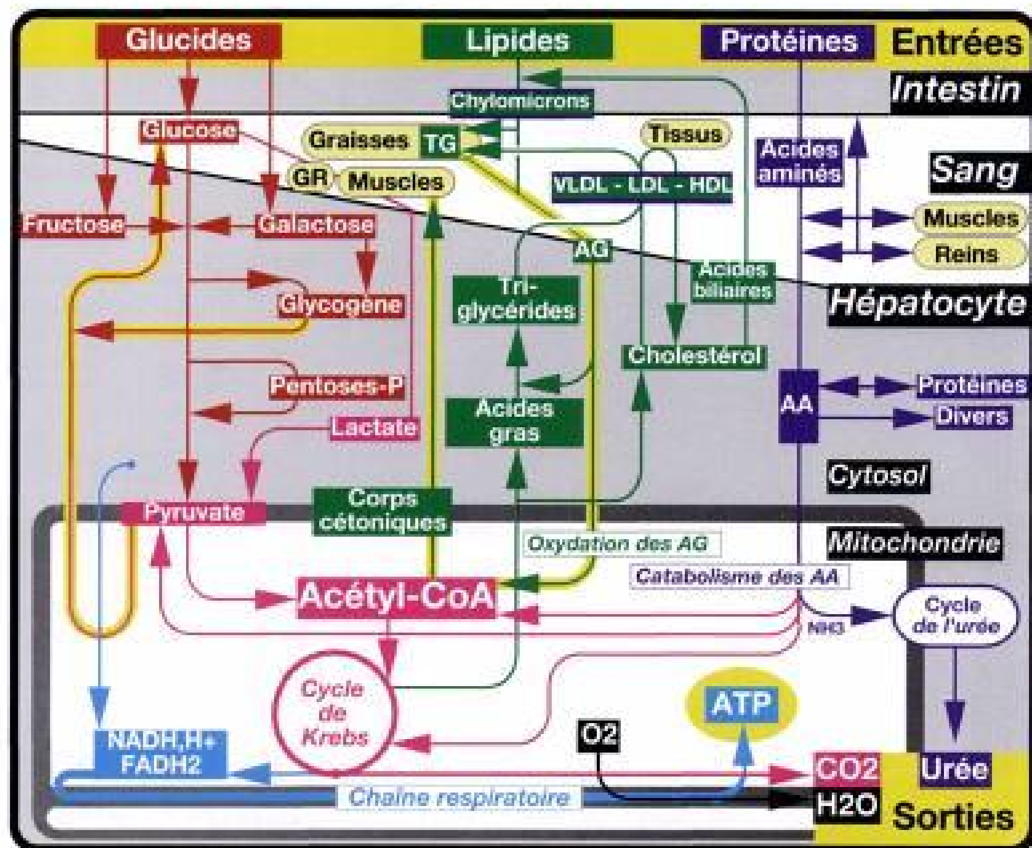
La mobilisation des protéines musculaires

Les muscles représentent la masse de protéines la plus importante. Ils constituent donc la principale « réserve » en acides aminés utilisée pour la synthèse prioritaire de certaines protéines ou pour la production d'ATP, de glucose et de corps cétoniques.

Les étapes sont les suivantes :
- la protéolyse musculaire libère les acides aminés dans le sang ;
- le foie capte les acides aminés (AA) et les catabolise :
  - les fonctions azotées (aminées) des AA sont éliminées sous forme d'ammoniac NH3 puis d'urée ;
  - les « squelettes carbonés » des AA sont convertis soit en glucose via le pyruvate, soit, via l'acétyl-CoA, en ATP ou en corps cétoniques.

Tissus, enzymes, régulations

NB : page 66 définitions abréviations



Les spécificités métaboliques des principaux tissus

• Le foie, par ses propriétés nombreuses et spécifiques, représente le modèle de la biochimie métabolique :
• il dégrade le glucose mais également le fructose et le galactose ;
• il assure la synthèse du glucose, des pentoses-P, des acides gras, des lipoprotéines, des corps cétoniques et d'autres composés essentiels, comme le cholestérol, les acides biliaires et diverses molécules azotées ;
• il dégrade les acides aminés et élimine l'azote sous forme d'ammoniac NH_3 puis d'urée.

• Les muscles produisent les grandes quantités d'ATP nécessaires à la contraction musculaire à partir de divers substrats qu'ils catabolisent en CO_2. Mais lors des efforts intenses, faute d'apport sanguin suffisant en oxygène (anaérobiose), le glucose est dégradé en lactate, secondairement utilisé par le foie et divers tissus.

• Les graisses corporelles (tissu adipeux) sont spécialisées dans le stockage des acides gras (AG) d'origine alimentaire sous forme de triglycérides (TG). A jeun, la lipolyse adipocytaire libère les AG.

• Les reins possèdent la capacité de produire du glucose à partir d'acides aminés, mais, contrairement au foie, celle-ci ne s'exprime qu'en cas d'acidose ou après plusieurs jours de jeûne.

• Les globules rouges (GR) sont dépourvus de mitochondries. Ils ne consomment que du glucose, ne le dégradent que partiellement et produisent du lactate qui est utilisé par le foie et divers tissus.

• Le cerveau ne consomme que du glucose ou, lors du jeûne prolongé, des corps cétoniques.

Enzymes, cofacteurs, isoenzymes

Dans les cellules des tissus et organes, les transformations métaboliques sont catalysées par plusieurs centaines d'enzymes.

Les réactions enzymatiques peuvent nécessiter de l'énergie (réactions endergoniques) qui est apportée dans l'immense majorité des cas par l'ATP qui est alors déphosphorylé en ADP ou AMP.

De nombreuses enzymes nécessitent la présence de cofacteurs, qui se distribuent en coenzymes vitaminiques ou non et en minéraux.

Les isoenzymes sont des variétés moléculaires d'une même enzyme, codées par des gènes différents, catalysant la même réaction enzymatique, mais dans des cellules ou des organites intracellulaires différents.

Les « enzymes clés » et leur régulation

Les flux métaboliques sont sous le contrôle de quelques « enzymes clés » qui peuvent réguler la réaction chimique selon trois mécanismes.

• 1 - La régulation transcriptionnelle se produit au niveau du gène : la synthèse de la protéine enzymatique peut être induite ou réprimée par des protéines de régulation, telles que les hormones, qui agissent directement sur l'ADN.

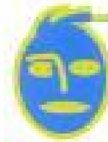
• 2 - La régulation par interconversion correspond essentiellement à des mécanismes de phosphorylation/déphosphorylation. Certaines enzymes sont actives sous forme déphosphorylée ; d'autres, au contraire, sont actives sous forme phosphorylée. Dans le foie, insuline et glucagon agissent de façon opposée à la suite d'une cascade de réactions déclenchées à partir de leurs récepteurs membranaires spécifiques :
• l'insuline, par l'intermédiaire de protéines phosphatases, déphosphoryle des enzymes et les rend actives ;
• le glucagon, par l'intermédiaire de protéines kinases, phosphoryle ces enzymes et les rend actives.

• 3 - La régulation allostérique consiste en l'activation ou l'inhibition directe de l'activité d'une enzyme allostérique par une molécule voisine de la voie métabolique, appelée activateur ou inhibiteur allostérique.

Les deux derniers mécanismes constituent des moyens de régulation rapide (quelques minutes), le premier étant plus long (supérieur à 1 heure).

La combinaison de ces trois mécanismes permet d'adapter les flux métaboliques aux situations physiologiques.

Un aperçu des anomalies métaboliques



Les anomalies métaboliques

Les anomalies métaboliques sont très nombreuses. Certaines sont évoquées dans cet ouvrage. On peut classer ces exemples en 4 familles.

1 - Les anomalieshéréditaires du métabolisme ou « erreurs innées »
2 - Les maladies métaboliques multifactorielles
3 - Les anomalies secondaires du métabolisme
4 - Les syndromes biochimiques.

1 - Les maladies héréditaires du métabolisme

Parmi les 6 000 maladies génétiques dénombrées à ce jour, on connaît environ 500 erreurs innées du métabolisme qui peuvent intéresser les métabolismes glucidique, lipidique, protéique ou énergétique. Elles résultent de l'anomalie ou de l'absence d'une protéine qui peut être une enzyme, c'est le cas le plus fréquent, un récepteur ou un transporteur. Ces molécules anormales provoquent un blocage de la voie métabolique qui peut entraîner :

• en amont, une accumulation du substrat produisant une « *intoxication métabolique* » responsable des symptômes, comme l'accumulation de phénylalanine dans la phénylcétonurie, ou de galactose-1-P dans la galactosémie ;

• en aval, un « *déficit énergétique* » comme l'insuffisance en ATP dans les cytopathies mitochondriales.

Ces maladies héréditaires du métabolisme constituent un ensemble hétérogène. Elles sont individuellement rares mais globalement très nombreuses et difficiles à étudier. La fréquence, les symptômes, la gravité, les mécanismes varient considérablement. Les possibilités de traitement sont très limitées reposant sur un régime alimentaire, la prise de coenzymes, rarement la transplantation d'organes, et potentiellement la thérapie génique.

Les maladies héréditaires du métabolisme se transmettent généralement selon le mode récessif autosomique. La biologie moléculaire a permis l'identification de nombreux gènes correspondants, contribuant ainsi au dépistage, éventuellement en période anténatale.

2 - Les maladies métaboliques multifactorielles

L'obésité, le diabète de type 2, l'athérosclérose, sont des exemples d'anomalies métaboliques hétérogènes à l'origine desquelles on retrouve à la fois des facteurs d'environnement (surpoids, sédentarité, alcool, stress, virus...) et des facteurs héréditaires souvent mal identifiés pouvant impliquer plusieurs gènes de prédisposition.

3 - Les anomalies secondaires du métabolisme

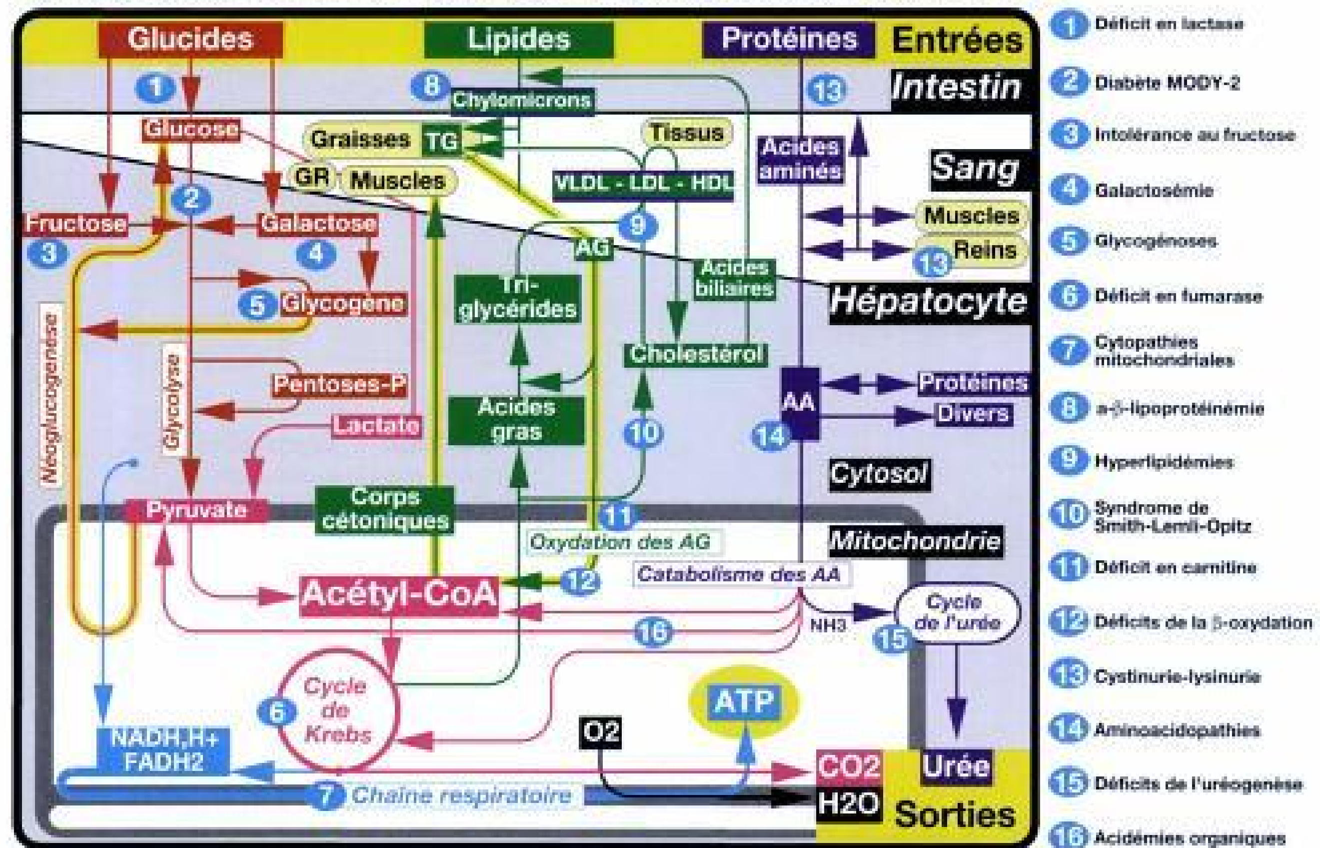
Ces anomalies sont liées à la perturbation de certaines voies métaboliques consécutives à des phénomènes exogènes très variés comme une carence alimentaire, une surconsommation d'alcool ou une insuffisance en oxygène. En cas d'anoxie, par exemple, le métabolisme oxydatif mitochondrial est ralenti. Il en résulte une accumulation de lactate, responsable de l'acidose lactique.

4 - Les syndrômes biochimiques

Dans de nombreuses situations pathologiques, on constate des perturbations biochimiques traduisant le dysfonctionnement de certaines voies métaboliques : c'est le cas, par exemple, de l'acidocétose, de l'hyperammoniémie, de l'acidose lactique.

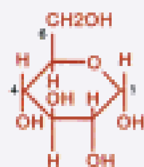
Ces syndromes biochimiques sont parfois difficiles à interpréter. Ils peuvent conduire à la découverte d'une maladie héréditaire du métabolisme.

Quelques exemples de maladies héréditaires du métabolisme

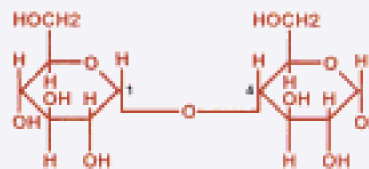


Le rappel de quelques formules

NB : page 66 définitions abréviations

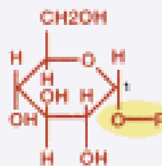


Glucose α



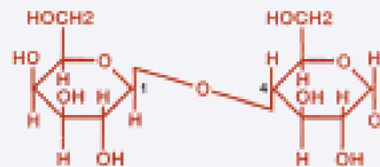
glucose-α-(1—>4)-glucose

Maltose



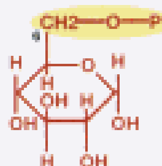
Glucose-1-P

P = phosphate: HPO_4^{2-}

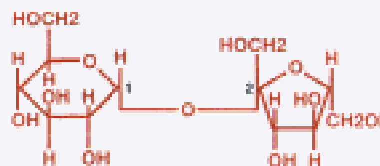


galactose-β-(1—>4)-glucose

Lactose

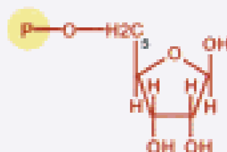


Glucose-6-P

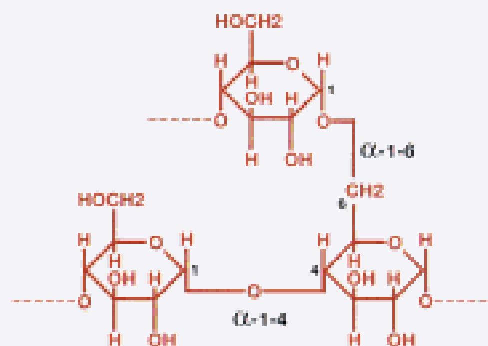


glucose-α-(1—>2)-fructose

Saccharose

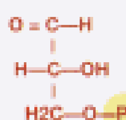


Ribose-5-P



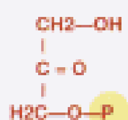
Amidon - Glycogène

Liaison α-1-4 et ramification α-1-6



PGA

3-phosphoglycéraldéhyde

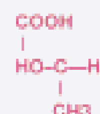


PDHA

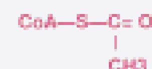
3-phosphodihydroxyacétone



Pyruvate

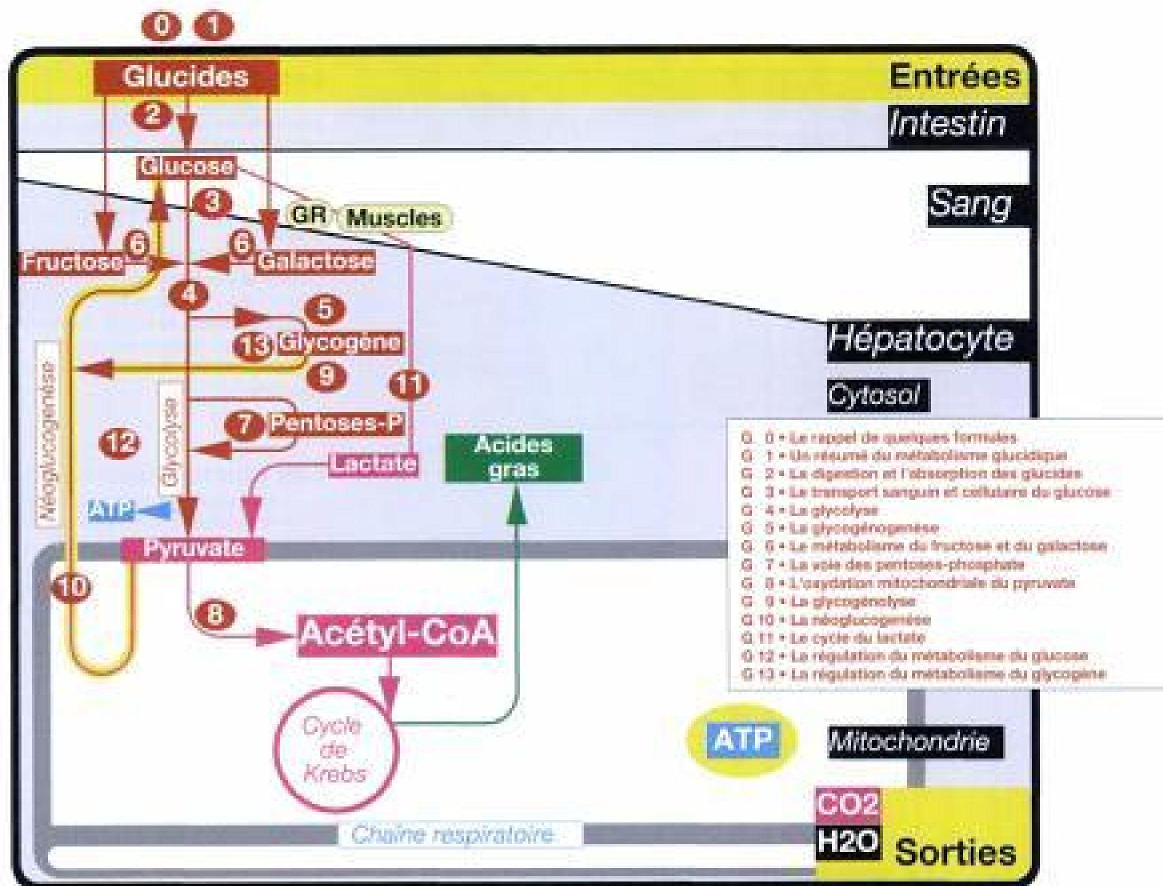


Lactate



Acétyl-CoA

Un résumé du métabolisme glucidique



Le rôle des glucides

Les glucides ou hydrates de carbone de formule empirique Cn $(H_2O)_n$, ont un rôle énergétique majeur : ils représentent 50 à 55 % de l'apport énergétique ; 1 g de glucides apporte 4 Kcal (17 Kj). Ils sont stockés sous forme de glycogène. Le glucose est le seul substrat à pouvoir produire de petites quantités d'ATP en anaérobiose ; il est indispensable aux cellules glucodépendantes, comme les globules rouges (GR).

Les glucides ont un rôle structural en participant à de nombreuses macromolécules : glycosaminoglycanes tels que l'acide hyaluronique et les protéoglycanes, glycolipides, glycoprotéines...

Par l'intermédiaire du ribose-5-P, ils participent à la synthèse des nucléotides, précurseurs des acides nucléiques, ARN et ADN, et des coenzymes de structure nucléotidique : coenzyme A, NAD+, NADP+, FAD.

Les glucides participent également à l'épuration de produits insolubles et toxiques, tels que la bilirubine, dans les réactions de glucuronoconjugaison.

Le métabolisme des glucides alimentaires

Le métabolisme des glucides alimentaires débute par leur digestion et leur absorption intestinale (§ G2). Les nutriments obtenus sont constitués de trois hexoses : le fructose, le galactose et principalement le glucose qui est l'hexose-clé du métabolisme glucidique. Ces hexoses sont transportés par le sang aux tissus (§ G3). Parmi eux, le foie possède des fonctions centrales, maintenant l'homéostasie glucidique et palliant l'apport discontinu des nutriments. Il capte 30 à 35 % du glucose provenant de la veine porte et la presque totalité du fructose et du galactose.

Le foie, sous l'effet de l'élévation du rapport insuline/glucagon :

• transforme le glucose en pyruvate par la voie de la glycolyse en libérant de petites quantités d'ATP (§ G4), puis stocke le glucose sous forme de glycogène (§ G5) ;
• transforme le fructose et le galactose qui intègrent la voie de la glycolyse, ou la synthèse de glycogène, *via* l'UDP-glucose, pour le galactose (§ G6) ;
• produit, par la voie des pentoses-P, le ribose-5-P et le NADPH,H+ (§ G7) ;
• transforme, dans la mitochondrie, le pyruvate issu de la glycolyse en acétyl-CoA (§ G8) ;
• transforme les glucides en acides gras, *via* l'acétyl-CoA (§ L4).

Dans la majorité des tissus, le catabolisme du glucose en CO_2 et H_2O, *via* l'acétyl-CoA, le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire, assure la synthèse mitochondriale d'ATP (§ E1 à E7).

En situation de jeûne

Le foie est le seul tissu pouvant libérer du glucose dans le sang. Il synthétise le glucose :

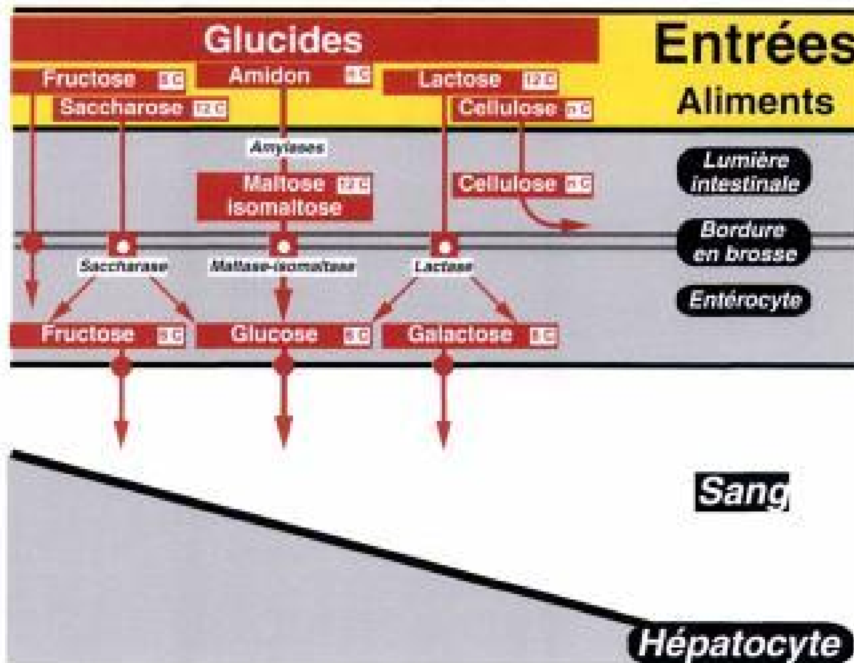
• à partir de ses réserves de glycogène par la voie de la glycogénolyse (§ G9) ;
• à partir de substrats non glucidiques par la voie de la néoglucogenèse (§ G10). Le lactate, issu de la glycolyse anaérobie (§ G11) dans certains tissus comme les GR ou les muscles en exercice, est un important substrat néoglucogénique (§ G11).

L'équilibre permanent de la glycémie repose sur une régulation coordonnée de ces mécanismes (G12, G13).



La connaissance des bases biochimiques du métabolisme glucidique permet de comprendre le mécanisme de nombreuses maladies comme l'intolérance au lactose ou au fructose, le diabète, la galactosémie, les glycogénoses, certaines anémies hémolytiques, les myopathies métaboliques, l'acidose lactique...

La digestion et l'absorption des glucides



Les glucides dans l'alimentation

L'alimentation apporte environ 250 g de glucides par jour qui représentent la moitié de la ration énergétique.

Les glucides sont apportés par les céréales, les fruits, les légumes, les féculents comme les pommes de terre, les sucres raffinés et le lait.

La moitié de l'apport glucidique est constitué par l'amidon. Un tiers environ par le saccharose. L'apport en fructose et lactose varie beaucoup selon le régime alimentaire.

La cellulose appartient aux fibres alimentaires végétales, non assimilables par l'homme.

Les glucides dans l'intestin

Les glucides sont hydrolysés par des enzymes, dans la lumière intestinale et au niveau de la bordure en brosse, conduisant à des sucres simples à 6 carbones (hexoses) qui sont absorbés et pénètrent dans l'entérocyte.

Les hexoses sont ensuite évacués au pôle baso-latéral de l'entérocyte et parviennent dans le sang portal, essentiellement sous forme de glucose (≥ 80 %) et dans une moindre mesure de fructose et de galactose.

Le fructose,

sucre des fruits, est un monosaccharide à 6C qui comporte une fonction cétone : c'est un cétohexose.

Il est absorbé par l'entérocyte, selon un mécanisme passif, facilité par un transporteur transmembranaire (§ G3), appelé *Glut 5 (Glucose transporter 5)*

Le fructose sort au pôle baso-latéral de l'entérocyte en utilisant un transporteur passif et passe dans le sang portal.

Le saccharose,

ou sucrose, est le sucre de table. C'est un disaccharide à 12C formé :

- d'un fructose (cétohexose) et
- d'un glucose (aldohexose), unis par une liaison α 1-2 (§ G0).

Il est hydrolysé par la *saccharase* ou *sucrase (α-glucosidase)*, enzyme fixée sur la bordure en brosse de l'entérocyte, en fructose et glucose :

- le fructose est absorbé à l'aide du transporteur *Glut 5*, quitte l'entérocyte et passe dans le sang ;
- le glucose est absorbé selon un mécanisme actif (nécessitant de l'énergie) par un transporteur couplé à celui du sodium, appelé *SGLT (Sodium GLucose Transporter)*.

Le glucose sort au pôle baso-latéral de l'entérocyte en utilisant un transporteur passif.

L'amidon,

polysaccharide principal des végétaux, est formé :

- d'amylose : molécules de glucose unies par des liaisons α 1-4 (§ G0), et
- d'amylopectine qui comporte en plus, des ramifications α 1-6.

Dans la lumière de l'intestin, l'hydrolyse de l'amidon par les *amylases* salivaire et pancréatique, aboutit à 2 disaccharides :

- le maltose, formé de 2 glucoses unis en α 1-4 ;
- l'isomaltose, formé de 2 glucoses unis en α 1-6.

Ces disaccharides sont hydrolysés en glucose par des *disaccharidases (α-glucosidases)* fixées sur la bordure en brosse : *maltase* et *isomaltase*.

Le glucose est absorbé activement à l'aide du co-transporteur *SGLT*.

Il sort au pôle baso-latéral de l'entérocyte en utilisant un transporteur passif.

Le lactose,

sucre du lait, est un disaccharide à 12C formé :

- d'un galactose (aldohexose) et
- d'un glucose unis par une liaison β-1,4 (§ G0).

L'apport en lactose est très variable selon l'âge et l'alimentation.

Le lactose est hydrolysé en glucose et galactose, par la *lactase (β-galactosidase)*, enzyme fixée sur la bordure en brosse de l'entérocyte.

Le galactose est absorbé selon le même processus actif que le glucose. Il utilise le même cotransporteur, le *SGLT*.

Il sort au pôle baso-latéral de l'entérocyte en utilisant un transporteur passif.

La cellulose,

polysaccharide des fibres végétales, est constituée uniquement de molécules de glucose unies par des liaisons β-1,4 et β-1,6.

La cellulose n'est pas assimilable par l'homme en l'absence de *cellulase (β-glucosidase)*.

Dans le côlon, cependant, une partie de la cellulose est fermentée par les bactéries intestinales, produisant des gaz et des acides à chaîne courte, inférieure à 6C : principalement l'acétate (2C), le propionate (3C), le butyrate (4C).

L'acétate et le propionate sont absorbés et métabolisés après avoir été activés en acétyl-CoA (§ L4) et propionyl-CoA (§ E2). Le butyrate sert de substrat énergétique pour les colocytes.



***** Anomalies de la digestion et de l'absorption

Les déficits en *disaccharidases* de la bordure en brosse sont nombreux. Le déficit en *lactase* est le plus fréquent réalisant l'intolérance au lactose qui se traduit par une diarrhée après ingestion de lait.



La malabsorption congénitale des aldohexoses, glucose et galactose, se manifeste par une diarrhée aqueuse en période néonatale, pouvant entrainer la mort par déshydratation. Cette maladie très rare est due à un déficit du cotransporteur glucose-Na^+, le *SGLT*. Le régime alimentaire doit comporter la suppression de tout glucide, à l'exception du fructose et de l'inuline (polymère de fructose).

Le transport sanguin et cellulaire du glucose



Le transport sanguin du glucose

Le glucose, petite molécule hydrosoluble (PM = 180), est transporté dans le sang sous forme libre. Le taux sanguin, ou glycémie, est relativement constant, entre 4 et 6 mM (0,7 et 1,1 g/l).

• En période alimentaire, le glucose provient de l'intestin. L'augmentation de la glycémie déclenche la sécrétion d'insuline par les cellules B du pancréas. Le foie, premier tissu traversé par le sang portal, capte 30 à 40 % du glucose. Le glucose restant se répartit entre les autres tissus : cerveau, globules rouges (GR), muscles, graisses corporelles (tissu adipeux)... Il est dégradé en pyruvate par la voie de la glycolyse (§ G4), et stocké par la voie de la glycogénogenèse dans le foie et les muscles (§ G5).

• En situation de jeûne, le glucose sanguin provient du foie, via la glycogénolyse (§ G9) et la néoglucogenèse (§ G10) sous l'influence des taux élevés de glucagon sécrété par les cellules A du pancréas.

Le glucose est le nutriment énergétique fondamental de l'organisme. Il est indispensable aux cellules anaérobies glucodépendantes qui ne peuvent utiliser d'autres carburants, telles que les GR (§ G11). Le glucose est également la principale source énergétique du cerveau ; ce n'est qu'après un jeûne prolongé que ce tissu peut utiliser les corps cétoniques (§ L12).

Le transport cellulaire du glucose

Le glucose franchit la membrane phospholipidique et hydrophobe des cellules par un mécanisme de diffusion facilitée, à l'aide de transporteurs passifs. Le mouvement inverse est possible puisqu'il n'y a pas de dépense d'énergie. Ces transporteurs, appelés Glut (Glucose transporter), sont codés par des gènes différents, et classés suivant l'ordre chronologique de leur découverte. Ce sont des glycoprotéines transmembranaires. La fixation du glucose sur la face extracellulaire de la membrane provoque un changement de conformation de la protéine, ce qui fait passer l'ose sur la face interne où il est libéré.

Les transporteurs Glut s'expriment plus ou moins selon les types cellulaires et se distinguent par leur Km pour le glucose :

• les Glut 1, prépondérants dans le GR, ont un Km voisin de 1 mM, concentration nettement inférieure à la glycémie (voisine de 5 mM) ; ils favorisent ainsi la pénétration du glucose dans le GR quand la glycémie est basse, en période de jeûne ;

• les Glut 2, prépondérants dans le foie et le pancréas, ont un Km compris entre 15 et 20 mM, nettement plus élevé que la glycémie post-prandiale ; le glucose diffuse donc très rapidement dans l'hépatocyte quand le taux sanguin est élevé, comme c'est le cas dans la veine porte en période alimentaire ; inversement, le glucose ne pénètre que faiblement dans l'hépatocyte quand la glycémie est basse, en période de jeûne ;

• les Glut 3, prépondérants dans le cerveau, possèdent les mêmes caractéristiques que les Glut 1 ;

• les Glut 4, prépondérants dans les graisses corporelles (tissu adipeux) et les muscles, ont un Km voisin de 5 mM. La synthèse, et l'affinité des Glut 4 pour le glucose, sont régulées par l'insuline.

La régulation des transporteurs de glucose

En fonction des tissus, les Glut sont plus ou moins sensibles à l'insuline.

• Dans le foie, les transporteurs Glut 2 sont très nombreux et mobiles ; ils apparaissent insensibles à l'insuline. Ils sont d'une telle efficacité que les concentrations extracellulaires et cytoplasmiques de glucose s'équilibrent très rapidement. L'entrée du glucose dans l'hépatocyte n'est donc pas une étape limitante du métabolisme. L'étape limitante est celle de sa phosphorylation par la glucokinase (§ G4).

• Inversement, dans les adipocytes et les cellules musculaires principalement, l'insuline agit en stimulant la synthèse des transporteurs Glut 4 (§ E8), en accélérant leur déplacement de l'appareil de Golgi jusqu'à la membrane plasmique, ce qui stimule l'affinité du récepteur pour le glucose. Les effets de l'insuline sur les transporteurs Glut 4 constituent l'un des principaux moyens dont dispose l'organisme pour réguler le métabolisme du glucose. Le transport du glucose dans les cellules musculaires peut donc être une étape limitante de son métabolisme.



***** Anomalie du transport cellulaire du glucose

L'insulinorésistance périphérique s'exprime dans les cellules musculaires : les transporteurs Glut 4 ne répondent pas, ou répondent mal, à la sécrétion d'insuline. Les membranes cellulaires deviennent peu perméables au glucose qui n'est plus dégradé, faute de pénétrer correctement dans les cellules. Cette anomalie de transport déclenche une sécrétion accrue d'insuline, un hyperinsulinisme, proportionnel à l'insulinorésistance. Cette anomalie s'observe dans l' obésité (§ L10) et le diabète sucré (§ E9).

La glycolyse

du glucose au pyruvate



Une voie métabolique universelle

La glycolyse consiste en l'oxydation progressive d'une molécule de glucose à 6C en deux molécules de pyruvate à 3C.

La glycolyse a pour but de transférer et de libérer une partie de l'énergie du glucose :
- transfert de 4 atomes d'hydrogène sur deux molécules de NAD+ formant 2 molécules de NADH,H+ ;
- libération de 4 molécules d'ATP à partir de 4 ADP et de 4 phosphates.

Parmi les métabolites de la glycolyse, certains sont des carrefours métaboliques importants :
- le glucose-6-P conduit à la synthèse du glycogène (§ G5), des pentoses-P (§ G7), de la glucosamine, constituant des glycoprotéines ;
- les trioses-P sont en relation avec le fructose (§ G6), les pentoses-P (§ G7) et le glycérol-3-P (§ L5) ;
- le pyruvate, produit final de la glycolyse, est en relation directe, dans le cytosol, avec le lactate (§ G11) et l'alanine (§ P13), et dans les mitochondries, avec l'acétyl-CoA (§ G8) et l'oxaloacétate (§ L4, E2).

Les réactions de la glycolyse

La glycolyse comporte 10 étapes catalysées par 10 enzymes [E10 à E19] solubles dans le cytosol ; trois enzymes sont irréversibles [E10, E12 et E19]. Cette voie métabolique peut être divisée en 3 séquences.

1 - La phosphorylation du glucose en fructose-1,6-bisP consomme 2 molécules d'ATP.

Cette séquence de trois réactions nécessite des ions Mg++ et de l'énergie qui est apportée par l'hydrolyse de 2 ATP en 2 ADP :
- phosphorylation du glucose en glucose-6-P :
  - par l'hexokinase [E10] présente dans tous les tissus et
  - par la glucokinase [E10] spécifique du foie et du pancréas ;
- isomérisation du glucose-6-P en fructose-6-P [E11] ;
- phosphorylation du fructose-6-P en fructose-1,6-bisP par la *P-fructo-kinase I ou PFK I* [E12]. Cette enzyme allostérique est fortement régulée dans le foie (§ G12).

2 - Le clivage du fructose-1,6-bisP produit 2 trioses-P.
- ce clivage par l'aldolase [E13] conduit au PDHA et au PGA ;
- le PDHA est isomérisé en PGA [E14]. Il faudra donc oxyder 2 molécules de PGA par molécule de glucose transformée.

3 - L'oxydation d'1 PGA produit 1 pyruvate, 1 NADH,H+ et 2 ATP.
- la PGA-déshydrogénase [§15] oxyde le PGA, en présence de Pi, conduisant à la réduction du NAD+ en NADH,H+ et à la synthèse du 1,3-bisP-glycérate, premier « substrat riche en énergie » ;
- à partir du 1,3-bisP-glycérate, première synthèse d'ATP par la *P-glycérate-kinase* [E16] avec formation du 3-P-glycérate ;
- transformation du 3-P-glycérate en 2-P-glycérate [E17] ;
- déshydratation du 2-P-glycérate en P-énolpyruvate, deuxième « substrat riche en énergie », par l' énolase [E18] ;
- à partir du P-énolpyruvate, deuxième synthèse d' ATP par *la pyruvate-kinase* [E19] avec formation du pyruvate.

Le bilan énergétique

La glycolyse produit :
- 2 ATP (4 produits mais 2 utilisés), par phosphorylation liée aux « substrats riches en énergie » ;
- 2 NADH,H+ (1 pour chaque triose-P).

L'équation finale s'écrit : $C_6H_{12}O_6 + 2ADP + 2NAD^+ \longrightarrow 2\,(CH_3\text{-}CO\text{-}COOH) + 2ATP + 2NADH,H^+$

- Dans les cellules aérobies, les hydrogènes et électrons du NADH,H+ sont transportés dans les mitochondries par des systèmes de navettes pour être oxydés par la chaîne respiratoire (§ E5).
- Dans les cellules anaérobies, le NADH,H+ réduit le pyruvate en lactate dans le cytosol (§ G11).

La régulation de la glycolyse dans le foie

- La glucokinase [E10] régule le flux de la glycolyse et de la glycogénogenèse (§ G5). C'est l'élément majeur de la régulation glucidique puisque sa concentration s'élève sous l'action de l'insuline en synergie avec le glucose, par induction de la transcription de son gène (§ E8). Elle phosphoryle très vite le glucose car elle n'est pas saturée par le glucose (Km très élevée, 10 mM) ni inhibée par son produit, le glucose-6-P, à l'inverse de l'hexokinase (Km faible, 0,1 mM).
- La *P-fructo-kinase I* [E12] et la *pyruvate-kinase* [E19] sont régulées par les mêmes facteurs que ceux agissant sur les enzymes régulatrices de la néoglucogenèse mais de façon opposée (§ G12).

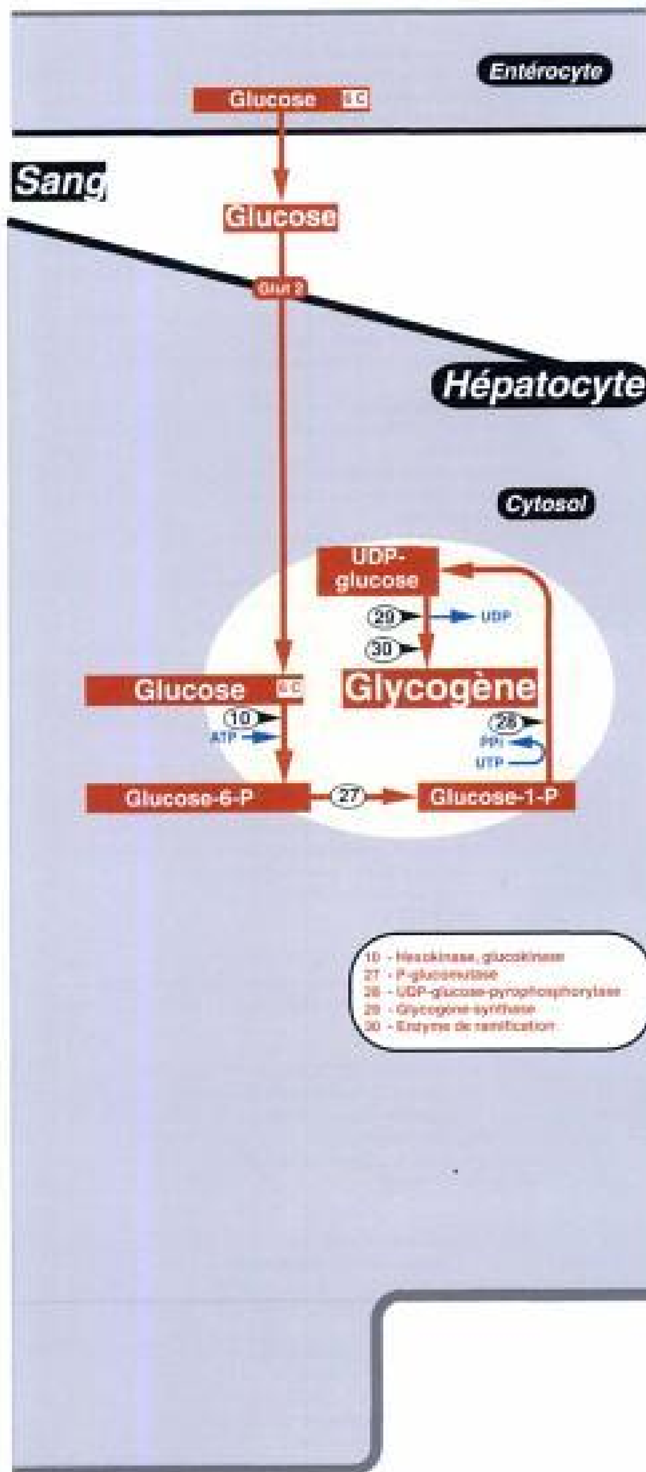


***** Anomalie de la glycolyse dans le foie et le pancréas

La découverte de mutations sur le gène de la glucokinase [E10] a permis de caractériser un diabète monogénique (§ E9) à début précoce, le diabète MODY-2 (*Maturity Onset Diabetes of the Young, type 2*). La diminution de l'activité enzymatique de la glucokinase est associée dans les cellules B du pancréas, à une diminution du flux glycolytique pour un niveau glycémique donné. Ce défaut se traduit par l'élévation du seuil glycémique induisant la sécrétion d'insuline ; celle-ci est globalement diminuée de moitié. Dans les hépatocytes, le stockage du glucose en glycogène est diminué (§ G5), et la néoglucogenèse augmentée (§ G10) expliquant l'hyperglycémie. Ce type de diabète est donc à la fois une maladie hépatique et pancréatique.

La glycogénogenèse

du glucose au glycogène



Une vue générale

La glycogénogenèse permet de stocker le glucose sous la forme d'un polysaccharide de réserve : le glycogène.

Le glycogène est une molécule géante formée de milliers de molécules de glucose, reliées linéairement par des liaisons α1-4, et ramifiées par des liaisons en α1-6 (§ G0). Ce polysaccharide compact, inactif sur le plan osmotique, permet ainsi le stockage du glucose sous un volume minimum.

La synthèse de glycogène a lieu dans pratiquement tous les tissus, mais principalement dans le foie et les muscles. La capacité de stockage est de 50 à 60 g/Kg de tissu, soit environ 100 g dans le foie et 400 g dans les muscles.

La glycogénogenèse a lieu dans le cytosol des cellules. C'est sous forme d'UDP-glucose que s'effectue les ajouts des molécules de glucose sur une chaîne linéaire de glycogène en croissance.

* Signalons que l'UDP-glucose conduit aussi, dans le foie, à l'UDP-glucuronate par déshydrogénation. L'UDP-glucuronate intervient dans les réactions de glucuronoconjugaison (§ P5) qui solubilisent des molécules insolubles, telles que la bilirubine.

Les réactions de la glycogénogenèse

Le glycogène est synthétisé à partir de glucose-6-P, formé lors de la phosphorylation du glucose (§ G4) par la *glucokinase* [E10], enzyme spécifique du foie, et l'*hexokinase* dans les tissus extrahépatiques (muscles). Puis quatre réactions conduisent au glycogène.

• 1 - Le glucose-6-P est isomérisé en glucose-1-P par la *P-glucomutase* [E27].

• 2 - Le glucose-1-P est "activé" en UDP-glucose par l'*UDP-glucose-pyrophosphorylase* [E28] en présence d'UTP. La réaction est irréversible in vivo car le PPi produit est immédiatement hydrolysé en 2 Pi.

• 3 - La *glycogène-synthase* [E29] effectue des ajouts successifs d'unités UDP-glucose, par des liaisons α1-4, sur une amorce de glycogène. Cette amorce est un oligosaccharide formé de huit unités glucose, lié à une protéine, la glycogénine.

• 4 - L'*enzyme de ramification* [E30] intervient quand la chaîne linéaire compte une vingtaine d'unités glucose. Elle transfère 5 à 8 unités glucose sur le C6 d'un glucose de la chaîne en croissance, créant une ramification α1-6. Cette ramification permet à la *glycogène synthase* [E29] de poursuivre son action.

Bilan énergétique

Ajouter une molécule de glucose à la molécule de glycogène consomme l'équivalent de 2 ATP :

• 1 ATP pour la phosphorylation du glucose (§ G4) ;
• 1 UTP pour la formation de l'UDP-glucose.

La reconstitution de l'UTP s'effectue grâce à l'ATP (§ P5).

Régulation de la glycogénogenèse

• Dans le foie, la *glycogène-synthase* [E29] est la deuxième enzyme clé, après la *glucokinase* [E10] qui appartient aussi à la glycolyse (§ G4). L'enzyme est sous le contrôle de facteurs nutritionnels, hormonaux et allostériques, par l'intermédiaire du mécanisme de phophorylation/déphosphorylation : la conversion de la forme inactive phosphorylée en forme active déphosphorylée a lieu lorsque les taux sanguins de glucose et d'insuline sont élevés.

• Dans le muscle au repos, cette conversion a lieu lorsque les taux intracellulaires de Ca++ et d'AMP sont bas.

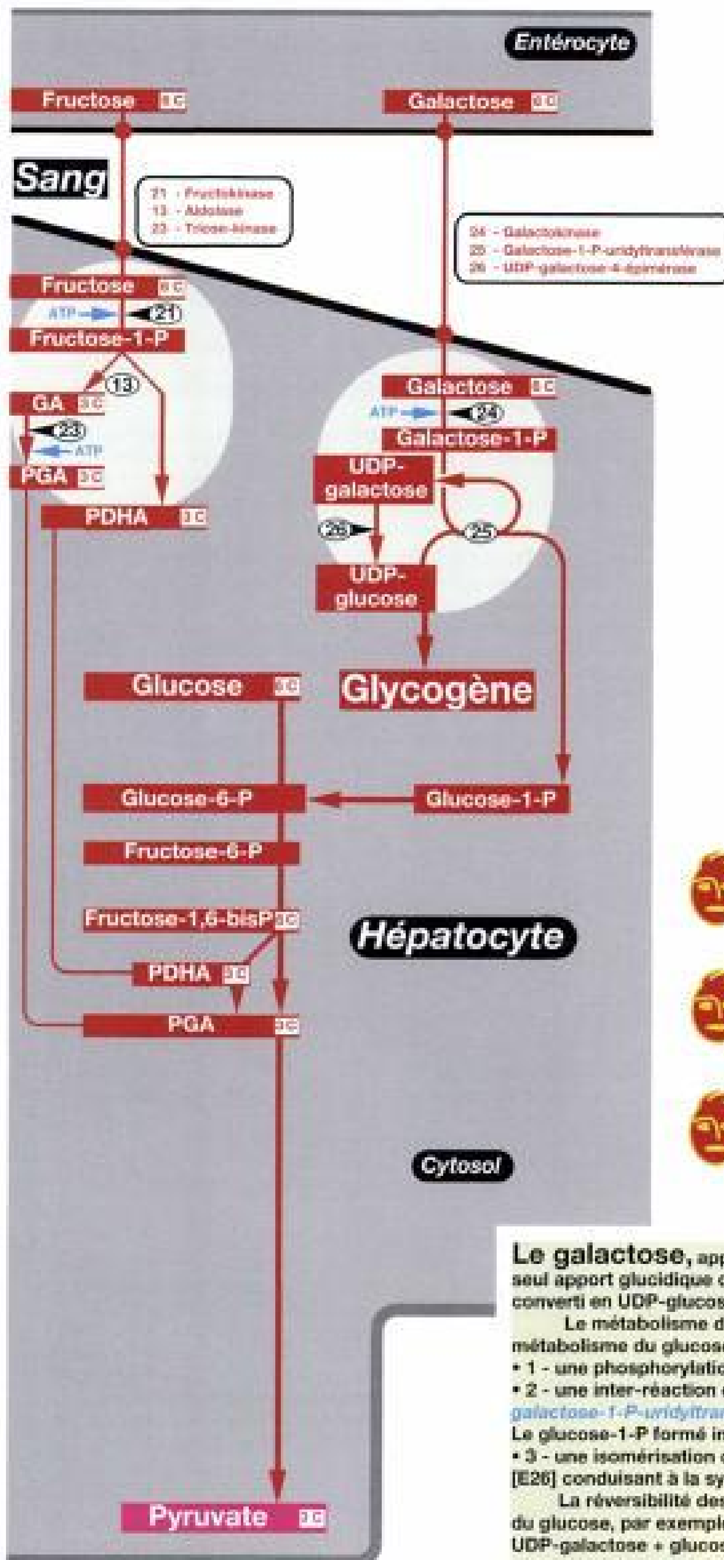
Dans les deux cas, l'activation de la synthèse du glycogène implique l'inactivation de sa dégradation et vice-versa (§ G13).

***** Anomalies de la glycogénogenèse

Dans tous les types de diabètes sucrés (§ E9), le stockage du glucose en glycogène est déficient, entraînant une augmentation du glucose sanguin (hyperglycémie). Les mécanismes primitifs sont difficiles à définir, sauf dans les formes monogéniques, comme le diabète MODY-2 où des mutations du gène de la *glucokinase* [E10] ont été observées (§ G4).

Parmi les erreurs innées du métabolisme du glycogène appelées « *glycogénoses* » , le déficit en *glycogène-synthase* [E29] qui interdit la synthèse de glycogène est exeptionnel. Le déficit en *enzyme de ramification* [E30] est moins rare et constitue la glycogénose de type IV. Ce déficit métabolique entraîne l'accumulation dans le foie et le muscle de glycogène anormal, peu ramifié, entravant sa dégradation ultérieure. Après une période néonatale normale, l'installation d'une cirrhose hépatique conduit au décès avant l'âge de 2 ans.

Le métabolisme du fructose et du galactose



Le foie est l'organe clé du métabolisme du fructose et du galactose alimentaires. Ces sucres pénètrent dans l'hépatocyte à l'aide de transporteurs. Ils y sont métabolisés très activement par des enzymes qui sont également présentes, à faible concentration, dans l'intestin et les reins.

A l'inverse du glucose, ces deux hexoses ne sont pas soumis à une régulation hormonale.

Le fructose, apporté par l'alimentation sous forme libre ou sous forme de saccharose (§ G2), est un cétohexose qui rejoint la voie de la glycolyse au niveau des trioses-P.

Le métabolisme du fructose comporte trois réactions avant d'intégrer le métabolisme du glucose :

- 1 - la phosphorylation du fructose en fructose-1-P par *la fructokinase* [E21] ;
- 2 - le clivage du fructose-1-P en 2 trioses par l'*aldolase* [E13] conduisant au PDHA, intermédiaire de la glycolyse (§ G4) et au GA (glycéraldéhyde) ;
- 3 - la phosphorylation du GA en PGA par la *triose-kinase* [E23] pour rejoindre la voie de la glycolyse, conduisant finalement à la formation de pyruvate.

Le fructose est le sucre énergétique par excellence, car son catabolisme est :

- plus rapide que celui du glucose, l'activité de la *fructokinase* [E21] étant supérieure à celle de la *glucokinase* [E10];
- indépendant du statut nutritionnel et hormonal.

Le fructose conduit, *via* l'acétyl-CoA, selon les besoins énergétiques et les circonstances nutritionnelles:

- à la production d'ATP, via le cycle de Krebs (§ E2) ;
- à la synthèse d'acides gras (§ L4) s'il est apporté en excès.

***** Anomalies du catabolisme du fructose

L'ingestion abondante de fructose sous forme de saccharose augmente la synthèse hépatique des acides gras, des triglycérides et des VLDL, pouvant conduire à l'hypertriglycéridémie familiale endogène ou type IV des hperlipoprotéinémies (§ L5).

Le déficit en *fructokinase* [E21] ou fructosurie essentielle est asymptomatique : le fructose, même absorbé en grande quantité n'est pas toxique. Il est éliminé dans les urines sans complications métaboliques.

Le déficit en *aldolase* [E13] entraîne l'intolérance héréditaire au fructose. C'est une maladie métabolique grave du nourrisson. L'accumulation de fructose-1-P toxique conduit à une hépatomégalie chronique et à un retard staturo-pondéral. Le traitement consiste à supprimer les apports alimentaires de fructose et de saccharose.

Le galactose, apporté dans l'alimentation sous forme de lactose (§ G2), constitue le seul apport glucidique du nouveau-né. Le galactose est un aldohexose qui peut être converti en UDP-glucose et stocké sous forme de glycogène, ou catabolisé en énergie.

Le métabolisme du galactose comporte trois réactions, avant d'intégrer le métabolisme du glucose :

- 1 - une phosphorylation du galactose en galactose-1-P par la *galactokinase* [E24] ;
- 2 - une inter-réaction entre le galactose-1-P et l'UDP-glucose sous l'action de la *galactose-1-P-uridyltransférase* [E25], conduisant à l'UDP-galactose et au glucose-1-P. Le glucose-1-P formé intègre la voie de la glycolyse au niveau du glucose-6-P ;
- 3 - une isomérisation de l'UDP-galactose en UDP-glucose, par l'*UDP-galactose-4-pimérase* [E26] conduisant à la synthèse de glycogène (§ G5).

La réversibilité des réactions [E25] [E26] permet la formation d'UDP-galactose à partir du glucose, par exemple dans la glande mammaire pour la synthèse du lactose :
UDP-galactose + glucose —> lactose + UDP.

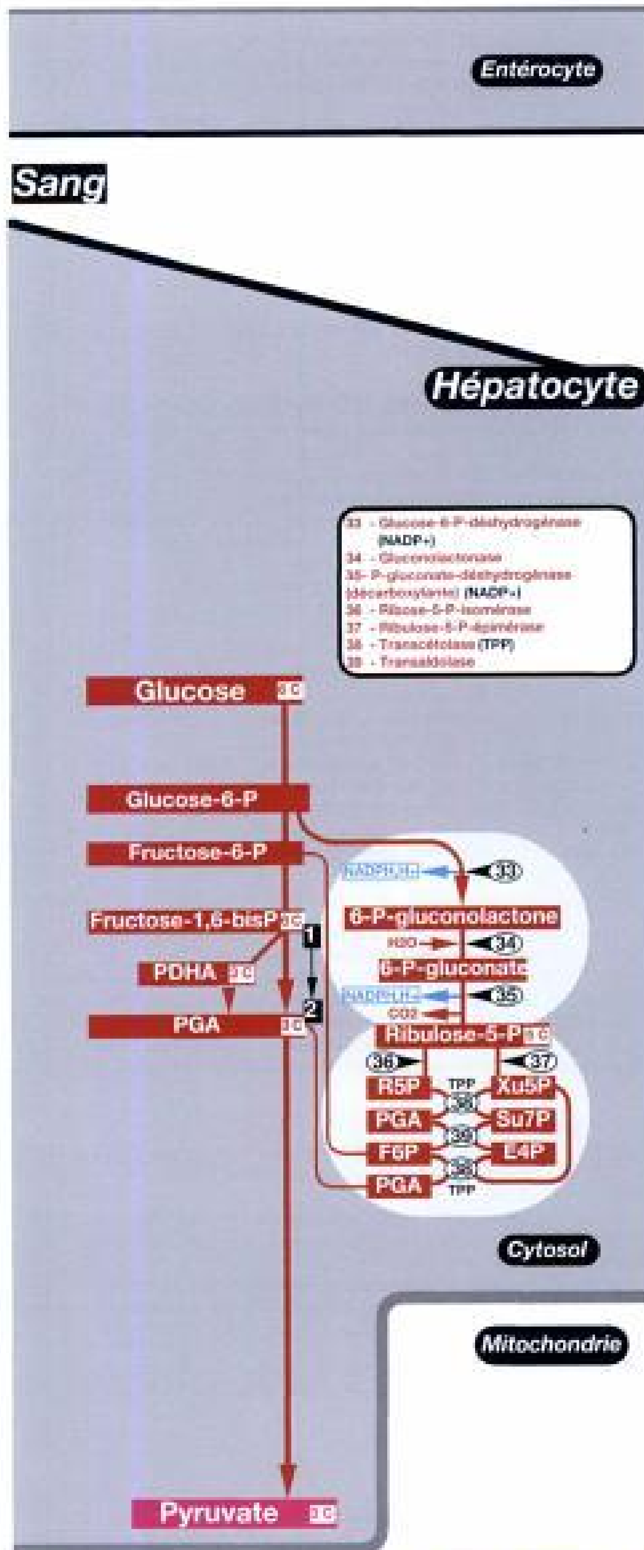
Le galactose, *via* l'UDP-galactose, conduit à la galactosamine contribuant ainsi à la synthèse des glycoprotéines, glycolipides et protéoglycanes.

***** Anomalie du métabolisme du galactose

Le déficit en *galactose-1-P-uridyltransférase* [E25] est responsable de la galactosémie, maladie métabolique très grave du nouveau-né (1 / 40 000). L'accumulation de galactose-1-P est responsable d'une insuffisance hépatique et rénale, et du retard mental ; celle de galactitol (polyalcool du galactose) est responsable de la cataracte. Le traitement consiste à supprimer les apports alimentaires de lactose.

La voie des pentoses-phosphate

du glucose au ribose-5-P



Les fonctions de la voie des pentoses-P

La voie des pentoses-P a une importance anabolique considérable : elle permet la synthèse du ribose-5-P (R5P) et la réduction du NADP+ en NADPH,H+.

• Le R5P est un pentose-P indispensable à toutes les cellules pour la synthèse des nucléotides précurseurs des acides nucléiques, ADN et ARN, et celle des coenzymes de structure nucléotidique : NAD+, NADP+, FAD, coenzyme A (§ P5).

• Le NADPH,H+ est un coenzyme réduit (§ P5) nécessaire aux synthèses lipidiques : acides gras (§ L4), cholestérol (§ L6), hormones stéroïdes, dans des tissus à forte activité anabolique tels que le foie, la glande surrénale ou la glande mammaire en lactation. Dans le foie, le NADPH,H+ est également indispensable dans les réactions de détoxification catalysées par le cytochrome P450. Dans le GR, le NADPH,H+ permet de maintenir le glutathion (§ P5) sous forme réduite.

Lorsqu'une cellule, comme l'hépatocyte, a besoin de NADPH,H+ plus que de R5P, ce dernier retourne à la voie glycolytique : c'est le « shunt des hexoses monophosphates ».

Les réactions de la voie des pentoses-P

Les réactions de la voie des pentoses-P peuvent être divisées en 2 phases.

• 1 - Une phase oxydative et irréversible produisant le NADPH,H+.

• Le glucose, phosphorylé en glucose-6-P (§ G3), est oxydé en 6-P-gluconolactone par la glucose-6-P-déshydrogénase ou G6PD [E33], produisant une première molécule de NADPH,H+ à partir du NADP+.

• La 6-P-gluconolactone est hydrolysée en 6-P-gluconate par la gluconolactonase [E34].

• Le 6-P-gluconate conduit au premier pentose-P, le ribulose-5-P, sous l'action de la P-gluconate déshydrogénase décarboxylante [E35], en libérant un CO_2 et une deuxième molécule de NADPH,H+.

• 2 - Une phase non-oxydative produisant le R5P pour les synthèses nucléiques, ou assurant son retour à la glycolyse lorsque la voie des pentoses-P est sollicitée pour la production du NADPH,H+ seulement.

• Le ribulose-5-P peut être le substrat de 2 enzymes :
- la ribose-5-P-isomérase [E36] conduisant au R5P (ribose-5-P) ;
- la ribulose-5-P-épimérase [E37] menant au Xu5P (xylulose-5-P).

• Deux enzymes permettent le retour du R5P et du Xu5P à la glycolyse, via le F6P (fructose-6-P) et le PGA, par un jeu de conversions. Ces conversions conduisent à deux nouveaux intermédiaires, le Su7P ou sédoheptulose-7-P (7C) et l'E4P ou érythrose-4-P (4C) :
- la transcétolase [E38] transfère un fragment cétol à 2C du Xu5P sur le R5P, formant le Su7P et le PGA ; l'enzyme est active en présence de TPP (thiamine pyrophosphate, forme active de la vitamine B1) ;
- la transaldolase [E39] transfère un fragment aldol à 3C du Su7P sur le PGA formant le F6P et l'E4P ;
- la transcétolase [E38] transfère à nouveau, un fragment cétol à 2C du Xu5P sur l'E4P formant un deuxième F6P et le PGA.

Ainsi, trois molécules de ribulose-5-P (3x5=15C) sont converties en deux molécules de fructose-6-P (6x2=12 C) et une molécule de PGA (3C).

Cette séquence, étant réversible et ubiquitaire, est utilisée pour produire du R5P lorsque la cellule n'a pas besoin de NADPH,H+.

Le bilan énergétique

Cette voie anabolique ne consomme ni ne produit d'ATP. Elle apporte les atomes d'hydrogène, nécessaires aux synthèses lipidiques, sous la forme du coenzyme réduit NADPH,H+.

La régulation

La G6PD [E33] est l'enzyme clé, activée par les besoins des cellules en NADPH,H+ et inhibée par l'accumulation de NADPH,H+. Cette voie anabolique s'adapte donc à la consommation de NADPH,H+.



***** Anomalies de la voie des pentoses-P

• Le déficit héréditaire en G6PD [E33] s'exprime essentiellement dans le GR. Il entraine une insuffisance en NADPH,H+ et, par conséquent, en glutathion réduit, fragilisant la paroi érythrocytaire. Ce déficit est très fréquent dans certaines populations méditerranéennes ou africaines, entrainant des anémies hémolytiques qui peuvent être déclenchées par des infections, certains médicaments (antipaludéens, antithermiques, sulfamides...) ou par l'ingestion de fèves (« favisme »).

• Dans la glycogénose de type 1 ou maladie de von Gierke, la voie des pentoses-P est suractivée par l'accumulation de glucose-6-P (§ G10). L'augmentation du R5P entraine une surproduction de purines, à l'origine d'une hyperuricémie (§ P5).

L'oxydation mitochondriale du pyruvate

du pyruvate à l'acétyl-CoA

Sang
Glucose
Muscles
Acétyl CoA
GR
Lactate
Hépatocyte
Fructose
Galactose
Glucose
PGA
Cytosol
20
NADH,H+
Lactate
Mitochondrie
20 - Lactate-déshydrogénase (NAD+)
44 - Complexe Pyruvate-déshydrogénase (TPP) (CoA-Lipoate) (FAD-NAD+)
Pyruvate
CoA
TPP
FAD
44
Lipoate
NADH,H+
CO2
Pyruvate
Acétyl-CoA

Vue générale

Le pyruvate ou acide pyruvique est un acide α-cétonique (§ G0), produit de dégradation commun à tous les glucides ; il marque le terme de la voie de la glycolyse (§ G4). C'est également le produit de dégradation de plusieurs acides aminés (§ P11).

L'oxydation du pyruvate se poursuit dans la mitochondrie où il pénètre facilement à l'aide d'un transporteur membranaire spécifique. Dans des conditions aérobies, le pyruvate est oxydé et décarboxylé irréversiblement en acétyl-CoA par un complexe enzymatique, le complexe pyruvate-déshydrogénase ou PDH [E44].

Cette étape clé constitue la voie métabolique prépondérante du pyruvate. L'acétyl-CoA produit est un composé riche en énergie ; c'est l'élément de base pour la synthèse des acides gras (§ L4) et le principal substrat du cycle de Krebs (§ E2).

Ce n'est qu'en anaérobiose (GR, muscle à l'effort...) que le pyruvate est transformé en lactate (§ G11).

Le complexe pyruvate-déshydrogénase *(PDH)*

Ce complexe est présent dans toutes les cellules ayant des mitochondries. Il est constitué de 3 enzymes différentes, comportant de nombreuses sous-unités et nécessitant 5 coenzymes, dont quatre sont les formes actives de vitamines du groupe B :

- TPP : thiamine-pyrophosphate, forme active de la vitamine B1 ;
- FAD : forme active de la riboflavine ou vitamine B2 (§ P5) ;
- CoA : forme active de l'acide pantothénique ou vitamine B5 (§ P5) ;
- NAD+ : forme active du nicotinamide ou vitamine B3 (§ P5).

Les trois enzymes interviennent de manière coordonnée.

• 1 - La *pyruvate-déshydrogénase*

• catalyse la décarboxylation du pyruvate (libération de CO2), le transfert du résidu sur le coenzyme TPP et l'oxydation du résidu en acétyl ;
• transfère l'acétyl et les équivalents réducteurs (atomes d'hydrogène et électrons) sur le lipoate qui passe à l'état réduit (dihydrolipoate).

• 2 - La *dihydrolipoate-transacétylase*

transfère le résidu acétyl au CoA (coenzyme A) formant l'acétyl-CoA. Il reste le dihydrolipoate qui doit être réoxydé.

• 3 - La *dihydrolipoate-déshydrogénase*

réoxyde le dihydrolipoate en lipoate: les équivalents réducteurs sont captés par le FAD, avant d'être cédés au NAD+ formant le NADH,H+



Le bilan énergétique

Globalement, l'oxydation d'une molécule de pyruvate produit une molécule d'acétyl-CoA et une molécule de NADH,H+ :

$CH_3\text{-}CO\text{-}COOH + HS\text{-}CoA + NAD^+ \longrightarrow CO_2 + CH_3\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + NADH,H^+$

L'énergie contenue dans la molécule d'acétyl-CoA sera libérée, via le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire, formant 12 ATP (§ E3) ;

L'énergie contenue dans la molécule de NADH,H+ sera libérée directement par la chaîne respiratoire, formant 3 ATP (§ E7).

La régulation de la *PDH*

La *PDH* est régulée par phosphorylation / déphosphorylation :

- l'insuline, en activant une *PDH-phosphatase* conduit à la forme déphosphorylée active ;
- le glucagon et les rapports élevés d'acétyl-CoA/CoA, ATP/ADP, NADH,H+/NAD+, en activant une *PDH-kinase*, conduisent à la forme phosphorylée inactive.

La PDH n'est active, d'autre part, qu'en conditions aérobies permettant la réoxydation du coenzyme NADH,H+ en NAD+ par la chaîne respiratoire (§ E6).



***** Anomalies de l'oxydation mitochondriale du pyruvate

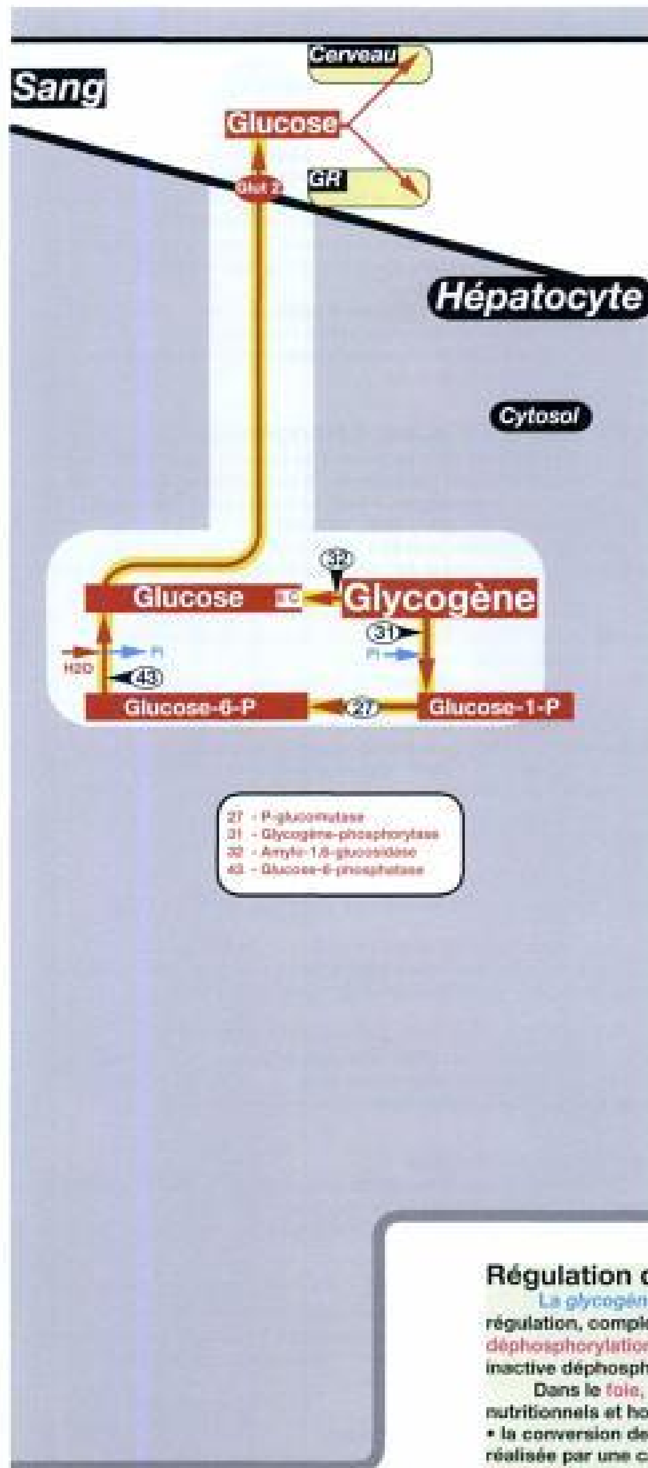
Toute entrave à l'oxydation du pyruvate en acétyl-CoA aboutit à l'accumulation de pyruvate qui est réduit en lactate par réversibilité de la *lactate-déshydrogénase* [E20]. La diffusion de grandes quantités de lactate dans le sang ou hyperlactacidémie (lactate > 2,5 mmol/l) peut être d'origine secondaire ou primaire.

• L'hyperlactacidémie secondaire à l'anoxie ou à la carence en thiamine : l'oxygénation ou la supplémentation en thiamine, coenzyme de la *PDH*, conduit à la régression des symptômes cliniques et au retour à des valeurs normales du pyruvate et du lactate.

• L'hyperlactacidémie primaire par déficit en *PDH*, responsable d'une acidose lactique congénitale (lactate > 5 mmol/l) : c'est une maladie très grave en période néonatale ; le déficit énergétique en acétyl-CoA, et donc en ATP, se traduit dans le foie par une grande insuffisance hépatique et dans le cerveau par une encéphalopathie. Le traitement consiste à fournir un carburant de remplacement, les lipides, dont l'oxydation est indépendante de la *PDH*.

La glycogénolyse

du glycogène hépatique au glucose sanguin



La dégradation du glycogène

La glycogénolyse permet à l'organisme de puiser dans sa réserve glucidique lorsque l'apport alimentaire de glucose est interrompu. Cependant, les finalités métaboliques de la glycogénolyse sont différentes selon les tissus.

• 1 - Le foie libère du glucose dans le sang à partir de sa réserve de glycogène, en situation de jeûne. Il assure ainsi un taux constant de glycémie, permettant de couvrir les besoins énergétiques du cerveau et des cellules glucodépendantes telles que les GR. Cependant, son action est de courte durée, car le stock de glycogène hépatique est limité (80 à 100 g) et épuisé après 20 h de jeûne environ. La glycogénolyse doit être relayée par la néoglucogenèse si le jeûne se prolonge (§ G10).

• 2 - Le muscle ne libère pas de glucose dans le sang, malgré une réserve glycogénique plus importante (400 g environ). Il dégrade le glycogène en glucose-6-P qui est oxydé *in situ* par la voie de la glycolyse. La glycogénolyse permet au muscle de couvrir ses propres besoins énergétiques pendant quelques jours en cas de jeûne. D'autre part, elle lui fournit rapidement du glucose-6-P lors de l'effort intense (§ G11).

La glycogénolyse a lieu dans le cytosol des cellules, à l'exception de la réaction d'hydrolyse du glucose-6-P en glucose libre catalysée par la glucose-6-phosphatase [E43]. Cette réaction, spécifique et commune avec la néoglucogenèse (§ G10), a lieu dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes et, accessoirement, des cellules rénales.

Les réactions de la glycogénolyse hépatique

La structure ramifiée du glycogène permet la libération rapide de molécules de glucose-6-P ; 3 réactions sont nécessaires.

• 1 - La glycogène-phosphorylase [E31] scinde les liaisons α1-4 à l'aide de Pi (phosphorolyse). Elle détache l'une après l'autre, les unités glucose des extrémités des chaînes non réductrices, sous forme de glucose-1-P. Son action s'arrête 4 unités avant une ramification.

• 2 - L'*amylo-1,6-glucosidase* [E32], après transfert des 4 unités sur une autre chaîne, attaque alors le point de ramification, libérant du glucose libre et laissant une chaîne linéaire, accessible à nouveau à la *glycogène-phosphorylase* [E31].

(Signalons qu'il existe dans les lysosomes, une enzyme, la *maltase acide*, qui dégrade 10% du glycogène en glucose).

• 3 - La phosphoglucomutase [E27] transforme le glucose-1-P en glucose-6-P.

• 4 - La glucose-6-phosphatase [E43] n'existe que dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes. Des transporteurs spécifiques sont donc nécessaires pour transporter le glucose-6-P et ses produits d'hydrolyse : glucose et Pi. Le glucose libéré diffuse dans le sang.

Le bilan énergétique

La glycogénolyse ne consomme pas d'énergie, mais le stockage du glucose en glycogène a un coût (§ G5).

• La glycogénolyse hépatique libère du glucose sanguin, carburant indispensable au cerveau et aux cellules glucodépendantes.

• La glycogénolyse musculaire libère de l'ATP pour la contraction musculaire, en quantité très variable selon la situation : 3 ATP en anaérobiose (§ G11) *versus* 39 ATP en aérobiose (§ E7).

Régulation de la glycogénolyse hépatique

La glycogène-phosphorylase [E31] est l'enzyme clé de la dégradation du glycogène. Sa régulation, complexe, s'effectue par l'intermédiaire du mécanisme phosphorylation / déphosphorylation : l'enzyme existe sous 2 formes, la forme active phosphorylée et la forme inactive déphosphorylée.

Dans le foie, la glycogène-phosphorylase [E31] est sous le contrôle de facteurs nutritionnels et hormonaux :

• la conversion de la forme inactive déphosphorylée en forme active phosphorylée (§ E9) est réalisée par une cascade de *protéines kinases* qui sont elles-mêmes activées sous l'action du glucagon.

• la conversion inverse (déphosphorylation) est réalisée par la *protéine-phosphatase 1* activée par les taux élevés d'insuline en période alimentaire (§ E8).

L'activation de la glycogénolyse implique l'inactivation de la glycogénogenèse et vice-versa (§ G13).

***** Anomalies de la glycogénolyse

Les déficits héréditaires en *glycogène-phosphorylase* [E31], *amylo-1,6 glucosidase* [E32], *glucose-6-phosphatase* [E43] et *maltase acide lysosomale*, conduisent à l'accumulation du glycogène dans les tissus : foie, muscle, cœur, cerveau... Ces maladies métaboliques font partie du groupe composite des « glycogénoses » dont il existe 11 types. Elles se révèlent à tout âge. Elles sont caractérisées par une hépatomégalie, une hypoglycémie, une carence énergétique à l'effort, responsable de la faiblesse musculaire.

La néoglucogenèse

du pyruvate au glucose sanguin

11 - Glucose-6-P-isomérase
13 - Aldolase
14 - Triose-P-isomérase
15 - Glycéraldéhyde-3-P-déshydrogénase phosphorylante (NAD+)
16 - P-glycérate-kinase
17 - P-glycérate-mutase
18 - Enolase
20 - Lactate-déshydrogénase (NAD+)
40 - Pyruvate-carboxylase (Biotine)
41 - P-énolpyruvate-carboxykinase
42 - Fructose-1,6-bisphosphatase
43 - Glucose-6-phosphatase
107 - Malate-déshydrogénase (NAD+)

Une voie caractéristique du foie et du jeûne

La néoglucogenèse produit du glucose à partir de substrats non glucidiques. Ces substrats, molécules à 3C pour la majorité, sont produits par les tissus périphériques, libérés dans le sang, et captés par le foie.

• 1 - Le lactate représente 40 à 50 % du flux néoglucogénique. Produit par le métabolisme anaérobie, il est oxydé en pyruvate (§ G11).

• 2 - L'alanine représente 30 à 40 % du flux. Libérée par la protéolyse musculaire, l'alanine est transaminée en pyruvate. C'est l'acide aminé glucoformateur le plus important (§ P11).

• 3 - Le glycérol, libéré par la lipolyse adipocytaire (§ L10), entre dans la néoglucogenèse au niveau d'un triose-P, le PDHA.

• 4 - Le propionyl-CoA, substrat mineur normalement, est issu de différentes voies cataboliques (§ L7, L11, P11). Il entre dans la néoglucogenèse, *via* le malate.

Les reins produisent du glucose à partir de la glutamine (§ P9) qu'ils utilisent pour leurs besoins propres. Ce n'est qu'après plusieurs jours de jeûne que la néoglucogenèse rénale prend de l'importance en libérant du glucose dans le sang.

Les réactions de la néoglucogenèse

Pour transformer deux molécules de pyruvate en une molécule de glucose, 12 réactions sont nécessaires : 8 sont communes avec celles de la glycolyse donc réversibles, 4 sont catalysées par des enzymes clés irréversibles : [E40], [E41], [E42] et [E43].

La néoglucogenèse peut être divisée en 4 séquences qui ont lieu dans la mitochondrie, puis le cytosol et enfin dans le RE de l'hépatocyte.

• 1 - Les transformations du pyruvate en P-énolpyruvate :
• le pyruvate cytosolique est transporté dans la mitochondrie ;
• il est carboxylé en oxaloacétate par la pyruvate-carboxylase mitochondriale [E40] en présence de biotine, CO_2 et ATP. L'enzyme est très active dans le foie en situation de jeûne ;
• l'oxaloacétate doit être transporté dans le cytosol. Ne possédant pas de transporteur, il franchit la membrane mitochondriale sous forme de malate. La « navette du malate » fait intervenir les isoenzymes mitochondriale et cytosolique de la malate-déshydrogénase [E107].
• l'oxaloacétate est décarboxylé en P-énolpyruvate en présence de GTP par la P-énolpyruvate-carboxykinase cytosolique [E41].

• 2 - Les transformations du P-énolpyruvate en fructose-1,6-bisP utilisent les enzymes réversibles de la glycolyse [de E18 à E13].

• 3 - Les transformations du fructose-1,6-bisPen glucose-6-P :
La fructose-1,6-bisphosphatase [E42] hydrolyse le fructose-1,6 bisP en fructose-6-P. Celui-ci est isomérisé [E11] en glucose-6-P.

• 4 - La transformation du glucose-6-P en glucose :
La glucose-6-phosphatase [E43] hydrolyse le glucose-6-P en glucose. Cette enzyme, commune avec la voie de la glycogénolyse (§ G9), n'existe que le RE des hépatocytes et les cellules rénales.

Le bilan énergétique

La synthèse d'une molécule de glucose à partir de 2 molécules de pyruvate consomme 2 NADH,H+ et l'équivalent de 6 ATP.

Cette énergie est fournie par l'oxydation des acides gras (§ L11).

La régulation de la néoglucogenèse

Cette régulation, sous la dépendance du rapport insuline/glucagon, est aussi complexe que celle de la glycolyse, toutes deux étant soumises à des facteurs opposés et étroitement coordonnés (§ G12). D'autre part, l'oxydation des acides gras (§ L11), très active en période de jeûne, stimule la néoglucogenèse.

***** Anomalies de la néoglucogenèse

Une augmentation de la néoglucogenèse existe au cours des diabètes sucrés et contribue à l'hyperglycémie (§ E9).

Une diminution de la néoglucogenèse s'observe dans diverses situations entrainant hypoglycémie et hyperlactacidémie :
• une prise importante d'alcool produit de grandes quantités de NADH,H+ ; le pyruvate est alors transformé en lactate et fait défaut pour la synthèse de glucose ;
• les déficits héréditaires en enzymes spécifiques de la néoglucogenèse, en limitant la synthèse du glucose, provoquent des troubles métaboliques dominés par une mauvaise tolérance au jeûne, responsable d'hypoglycémies graves. Parmi ceux-ci, le déficit en glucose-6-phosphatase [E43] est responsable de la glycogénose de type I ou maladie de von Gierke. Il provoque une accumulation de glucose-6-P, provoquant, à son tour, l'accumulation de glycogène dans le foie et les reins, d'où son troisième nom de « glycogénose hépatorénale ». L'accumulation de glucose-6-P entraîne également une suractivation de la voie des pentoses-P et donc de R5P, cause de la surproduction de purines et d'urate provoquant une hyperuricémie (§ P5).

Le cycle du lactate

du glucose au lactate - du lactate au glucose

Sang
Glucose
Muscles
Acétyl CoA
GR
Glut 2
Glucose-6-P
Glycogène
PGA
NADH,H+
20
Pyruvate
Lactate
NAD+
Glucose
20 - Lactate-déshydrogénase (NAD+)
Hépatocyte
Cytosol
20
NADH,H+
Lactate
Mitochondrie
Pyruvate
Pyruvate
Acétyl-CoA
Oxaloacétate
Malate

Le cycle du lactate ou cycle de Cori

Le cycle du lactate est un cycle intertissulaire où les tissus anaérobies produisent du lactate à partir du glucose et où le foie recycle le lactate en glucose. Ce cycle assure aux tissus anaérobies un apport énergétique performant.

Le cycle du lactate additionne donc deux voies métaboliques :

- 1 - la glycolyse anaérobie : du glucose au lactate
- 2 - la néoglucogenèse : du lactate au glucose.

La glycolyse anaérobie

La glycolyse anaérobie concerne divers types cellulaires :

- les cellules ne possédant pas de mitochondries telles que les GR ;
- les cellules faiblement vascularisées telles que les cellules de la médullo-rénale, de la rétine ou de la muqueuse intestinale ;
- le muscle squelettique durant l'effort intense lorsque l'approvisionnement en oxygène ne couvre pas les besoins.

Les réactions de la glycolyse anaérobie, identiques à celles de la glycolyse (§ G4), produisent du pyruvate mais celui-ci est aussitôt réduit en lactate dans le cytosol. La réduction est catalysée par la *lactate-déshydrogénase ou LDH* [E20] en présence de NADH,H+ :


Pyruvate + NADH,H+ —> lactate + NAD+

La disponibilité du NADH,H+ est assurée par un couplage de fait avec une réaction d'amont, l'oxydation du PGA [E15], qui consomme du NAD+ et produit du NADH,H+ :


PGA + NAD+ - - - - - - > pyruvate + NADH,H+ —> lactate + NAD+

La réoxydation rapide du NADH,H+ en NAD+, prêt à réduire un nouveau PGA, explique la grande vitesse de la glycolyse anaérobie. La production d'ATP est faible mais rapide, immédiatement disponible : 2 ATP par molécule de glucose, ou 3 ATP par unité-glucose provenant du glycogène musculaire. Cette production directe d'ATP, qui ne fait pas intervenir l'oxygène, est appelée phosphorylation liée au substrat. Elle représente environ 10 % de l'ATP total synthétisé par l'organisme.

Le destin du lactate

Le lactate n'est pas utilisé *in situ*. Il quitte la cellule qui l'a produit et diffuse dans le sang ; il est capté par les tissus. Il peut être :

- soit transformé en acétyl-CoA dans la majorité des tissus, y compris le foie. Le myocarde, par exemple, utilise de façon continue de petites quantités de lactate à des fins énergétiques, *via* l'acétyl-CoA (§ G8).
- soit transformé en glucose dans le foie : c'est la néoglucogenèse lactique (§ G10) qui ferme le cycle de Cori.

La néoglucogenèse lactique

Le lactate est transformé en pyruvate par l'isoenzyme hépatique de la *LDH* [E20] : lactate + NAD+ —> pyruvate + NADH,H+ (il existe 5 isoenzymes dont la répartition tissulaire diffère).

Le pyruvate formé est transporté dans la mitochondrie et carboxylé en oxaloacétate. L'oxaloacétate, transporté dans le cytosol par la navette du malate, conduit au glucose.

La transformation du lactate en glucose dans le foie est importante en situation de jeûne, et au cours des efforts musculaires intenses et prolongés.

- En situation de jeûne, la néoglucogenèse lactique fournit du glucose aux tissus glucodépendants comme les tissus anaérobies, le cerveau.
- Durant l'effort musculaire intense et prolongé, la consommation anaérobie de glucose peut être considérable. Le recyclage du lactate s'impose pour assurer la poursuite de l'effort et éviter une acidose grave. En phase de récupération, la néoglucogenèse lactique contribue à la reconstitution du stock de glycogène musculaire.

Le bilan énergétique

Le cycle du lactate additionne deux voies métaboliques :

- 1 - la glycolyse anaérobie : 1 glucose —> 2 lactate + 2 ATP
- 2 - la néoglucogenèse lactique : 2 lactate + 6 ATP —> 1 glucose

***** Anomalies de la glycolyse anaérobie

Les déficits héréditaires de la glycolyse anaérobie, s'expriment différemment selon le tissu concerné.

- Dans le GR, le déficit en pyruvate-kinase [E19] est le plus fréquent, conduisant par déficit énergétique à une anémie hémolytique
- Dans le muscle, le déficit de certaines enzymes conduit à des myopathies métaboliques. Le déficit en LDH [E20] en est un exemple caractéristique, marqué par une inaptitude à l'effort et une hypolactacidémie.

La néoglucogenèse lactique peut être insuffisante lorsqu'il existe une surproduction de lactate, par exemple en situation d'anoxie, conduisant à une acidose lactique. L'acidose lactique se manifeste par des crampes, des troubles digestifs et de la conscience. L'hyperlactacidémie est importante.

La régulation du métabolisme du glucose

coordination de la glycolyse et de la néoglucogenèse



Une vue générale

Dans le foie, la glycolyse (du glucose au pyruvate) et la néoglucogenèse (du pyruvate au glucose) sont deux voies opposées (§ G4 - G10) fonctionnant de manière alternative, selon la situation nutritionnelle.

Leur fonctionnement suppose l'existence de signaux régulateurs permettant simultanément d'activer la glycolyse et d'inhiber la néoglucogenèse en phase alimentaire, ou d'effectuer l'inverse en situation de jeûne. Cette régulation est un phénomène complexe qui concerne trois étapes régulées par *sept enzymes clés*.

Les 3 étapes et les 7 enzymes

1. La réaction glucose —> glucose-6-P est catalysée par la *glucokinase* [E10] et la réaction inverse par la *glucose-6-phosphatase* [E43].

2. La réaction fructose-6-P —> fructose-1,6 bisP utilise la *PFK I* [E12], la réaction inverse la *fructose-1,6-bisphosphatase* [E42].

3. La réaction P-énolpyruvate —> pyruvate est catalysée par la *pyruvate-kinase* [E19] et la réaction inverse fait intervenir la *pyruvate-carboxylase* [E40] puis la *P-énolpyruvate-carboxykinase* [E41].

La régulation de ces réactions n'est pas entièrement élucidée. L'insuline, hormone de la période alimentaire et le glucagon, hormone des situations de jeûne, jouent, chacune en sens opposé, un rôle déterminant (§ E8 - E10). Mais d'autres mécanismes interviennent en particulier un puissant système de régulation allostérique.

Un puissant système de régulation allostérique

Le fructose-2,6 bisP est un régulateur allostérique puissant. C'est sa seule fonction. Il provient du fructose-6-P. Son métabolisme dépend d'une enzyme bifonctionnelle, la *PFK II-fructose-2,6-bisphosphatase* ou *PFK II-Fru 2,6-bisPase* qui exprime alternativement :

- soit son *activité PFK II* :

Fructose-6-P + ATP —> fructose-2,6-bisP + ADP

- soit son *activité Fru 2,6-bisPase* :

Fructose-2,6-bisP + H2O —> fructose-6-P + Pi

Le fructose-6-P et l'insuline (§ E8) stimulent l'activité *PFK II* et inhibent l'activité *Fru 2,6-bisPase*. Par conséquent, le taux de fructose-2,6 bisP augmente. Ce taux élevé stimule la glycolyse en activant la *PFK I* [E12] et en inhibant la *fructose-1,6-bisphosphatase* [E42].

Le glucagon, inversement, (§ E10) inhibe l' *activité PFK II* et accroît l'activité *Fru 2,6-bisPase*. Par conséquent, le taux de fructose-2,6 bisP diminue. Ce taux bas stimule la neoglucogenèse en activant la *fructose-1,6-bisphosphatase* [E42] et en inactivant la *PFK I* [E12].

En période alimentaire

La glycolyse est activée par 3 enzymes clés.

1 - La *glucokinase* [E10], dans le noyau, est libérée de sa protéine inhibitrice par le glucose (et le fructose). En outre, la synthèse de cette enzyme est induite par l'insuline (§ E8).

2 - La *PFK I* [E12] est activée par le taux élevé de fructose-2,6-bisP qui, en outre, inhibe l'enzyme inverse, la *fructose-1,6-bisphosphatase* [E42].

3 - La *pyruvate-kinase* [E19] est activée par le fructose-1,6-bisP et par l'insuline qui réprime la synthèse de l'enzyme inverse [E41].

En aval de la glycolyse, l'insuline active également la *PDH* [E44] et l'*acétyl-CoA carboxylase* [E66] conduisant à la synthèse des acides gras et des triglycérides à partir du glucose (§ G8 - L4 - L5 - L13).

En situation de jeûne

En amont de la néoglucogenèse, le catabolisme entraine :

- une production de substrats glucoformateurs, en particulier d'alanine et de lactate (§ G10) ;
- une oxydation des acides gras qui produit l'énergie nécessaire à la néoglucogenèse (§ G10 - L13) et une grande quantité d'acétyl-CoA ;
- une inactivation de la *PDH* [E44] par l'acétyl-CoA et le glucagon, qui oriente les substrats glucoformateurs vers la néoglucogenèse.

La néoglucogenèse est activée par 4 enzymes clés.

1 - La *pyruvate-carboxylase* [E40] est activée par l'acétyl-CoA élevé.

2 - La *P-énolpyruvate-carboxykinase* [E41] est induite par le glucagon (§ E10) alors que l'enzyme inverse, la *pyruvate-kinase* [E19] est inactivée par l'alanine, et le glucagon qui la phosphoryle.

3 - La *fructose-1,6-bisphosphatase* [E42] est activée par le taux bas de fructose-2,6-bisP qui, en outre, inhibe l'enzyme inverse, la *PFK I* [E12].

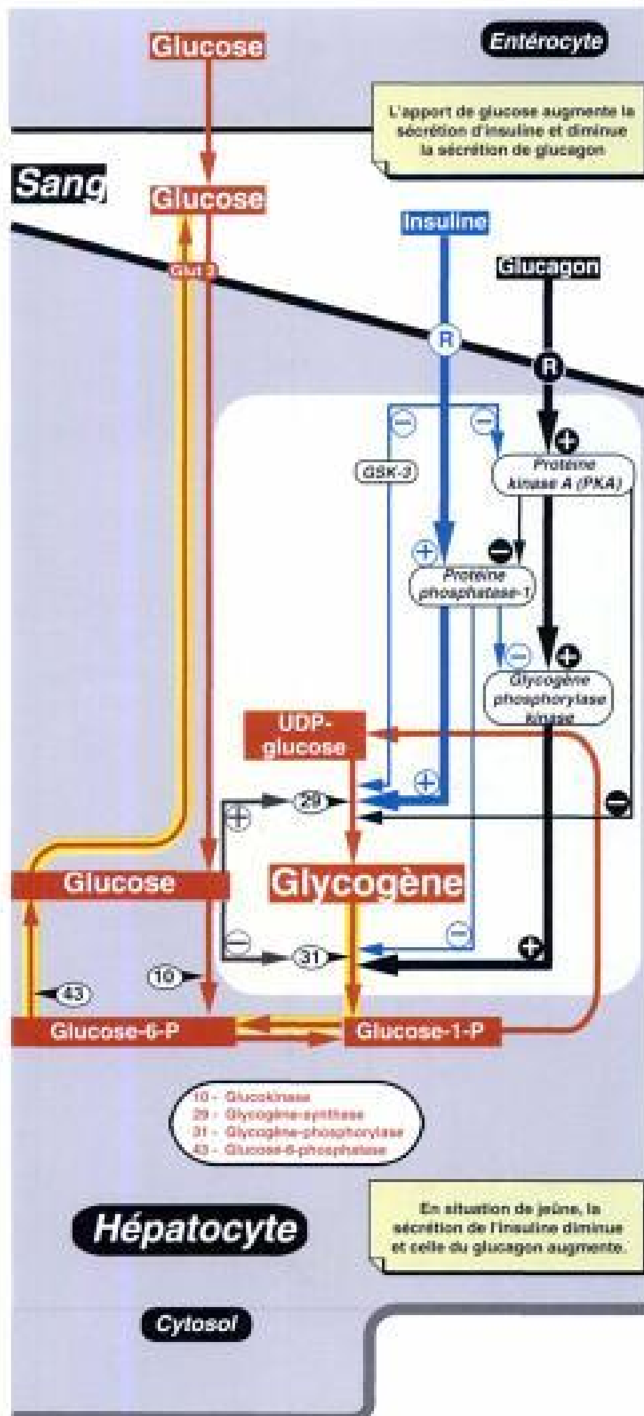
4 - La *glucose-6-phosphatase* [E43] est induite par le glucagon (§ E10).

***** Anomalies de la régulation du glucose

Parmi les anomalies métaboliques caractérisant le diabète de type 2 (§ E9), il faut signaler les perturbations de la coordination - glycolyse/néoglucogenèse. La production hépatique accrue de glucose peut être réduite par l'administration d'un anti-diabétique oral, tel que la Metformine, qui freine la néoglucogenèse en diminuant la captation des substrats glucoformateurs et l'activité du glucagon, et agit sur le métabolisme du glycogène (§ G13).

La régulation du métabolisme du glycogène

coordination de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse



Vue générale

Dans le foie, la glycogénogenèse (du glucose au glycogène) et la glycogénolyse (du glycogène au glucose) sont deux voies opposées fonctionnant de manière alternative, selon la situation nutritionnelle.

Leur fonctionnement suppose l'existence de signaux régulateurs permettant simultanément d'activer la glycogénogenèse et d'inhiber la glycogénolyse en période alimentaire, ou d'effectuer l'inverse en situation de jeûne. Cette régulation est un phénomène complexe qui concerne deux étapes régulées par deux enzymes clés.

L'étape glucose <—> glucose-6-P est traitée par ailleurs (§ G12).

Les 2 étapes et les 2 enzymes

1. La réaction UDP-glucose —> glycogène est catalysée par la *glycogène-synthase* [E29] active sous forme déphosphorylée (§ G5).

2. La réaction glycogène —> glucose-1P est catalysée par la *glycogène-phosphorylase* [E31] active sous forme phosphorylée (§ G9).

Le glucose contrôle l'activité de ces deux enzymes par un mécanisme allostérique.

L'insuline, hormone de la période alimentaire (post-prandiale) et le glucagon, hormone des situations de jeûne, assurent une régulation hormonale complexe. Ces deux hormones jouent, chacune en sens opposé, un rôle symétrique sur les deux enzymes. Leur action repose sur l'interconversion des enzymes par un mécanisme de phosphorylation-déphosphorylation.

En période alimentaire

L'augmentation du glucose et la sécrétion d'insuline augmentent la réserve de glycogène hépatique.

Le glucose est un activateur de la *glycogène-synthase* [E29] et un inhibiteur de la *glycogène-phosphorylase* [E31].

L'insuline (§ E8) active la *protéine phosphatase-1* qui à son tour :
- active la *glycogène-synthase* [E29] en la déphosphorylant ;
- inhibe la *glycogène-phosphorylase* [E31] en la déphosphorylant ;
- inhibe également la *glycogène-phosphorylase kinase*.

Par ailleurs, l'insuline inhibe la *glycogène-synthase kinase (GSK-3)* et la *protéine-kinase A*. Ces inhibitions aboutissent également à activer la *glycogène-synthase* [E29] et à inhiber la *glycogène-phosphorylase* [E31].

Ainsi l'insuline, par plusieurs voies de signalisation, active la synthèse du glycogène et inhibe sa dégradation.

En situation de jeûne

La diminution du glucose et la sécrétion de glucagon diminuent la réserve de glycogène hépatique.

Le taux bas du glucose active la glycogénolyse en levant l'inhibition allostérique de la *glycogène-phosphorylase* [E31].

Le glucagon (§ E10) active la *protéine-kinase A* qui à son tour :
- active par phosphorylation la *glycogène-phosphorylase kinase* puis la *glycogène-phosphorylase* [E31] ;
- inhibe la *glycogène-synthase* [E29] en la phosphorylant ;
- inhibe également la *protéine phosphatase-1*.

Ainsi le glucagon, à différents niveaux, active la dégradation du glycogène et inhibe sa synthèse.

On peut en rapprocher l'adrénaline, hormone du stress, qui est également hyperglycémiante. En se fixant sur les récepteurs α et β-adrénergiques, elle active la dégradation du glycogène (§ E10).

Dans les muscles

• Au repos, les muscles reconstituent leurs réserves de glycogène. L'insuline (§ E8) stimule le transport du glucose dans la cellule musculaire en activant les transporteurs Glut 4 et active la *glycogène-synthase* [E29]. Le glucose-6-P (car il n'y a presque pas de glucose libre dans la cellule musculaire), est l'activateur allostérique de la *glycogène-synthase* [E29] et l'inhibiteur allostérique de la *glycogène-phosphorylase* [E31].

• Durant l'exercice intense ou de courte durée, la consommation d'ATP déclenche la glycogénolyse musculaire qui est contrôlée par le rapport AMP/ATP. L'augmentation de l'AMP et des ions Ca++ libérés par l'influx nerveux activent la dégradation du glycogène. L'adrénaline, car il n'y a pas de récepteurs de glucagon dans les muscles, active la glycogénolyse par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques (§ E10).

La glycogénolyse musculaire ne libère pas de glucose dans le sang puisqu'il n'existe pas de *glucose-6-phosphatase* [E43] dans les muscles. Elle est obligatoirement suivie de la glycolyse musculaire qui dégrade le glucose-6-P en anaérobie (§ G11) ou en aérobie (§ E7) pour fournir l'ATP indispensable.



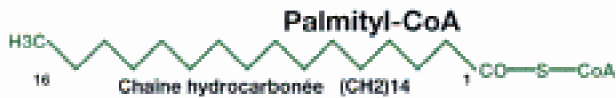
***** Anomalies de la régulation du glycogène

Parmi les anomalies métaboliques caractérisant le diabète de type 2 (§ E9), il faut signaler les perturbations de la coordination - glycogénogenèse / glycogénolyse. La Metformine (§ G12) diminue l'hyperglycémie post-prandiale en activant le transport musculaire du glucose par les Glut 4 et son stockage sous forme de glycogène. En situation de jeûne, elle réduit la néoglucogenèse (§ G12) et la glycogénolyse dans le foie.

Le rappel de quelques formules

NB : page 66 définitions abréviations

Palmityl-CoA



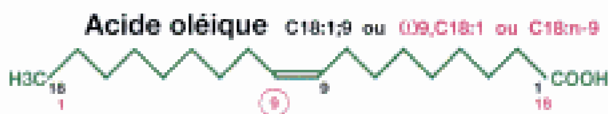
Acide palmitique C16



Acide stéarique C18



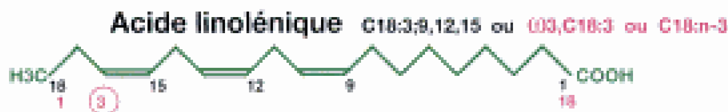
Acide oléique C18:1;9 ou ω9,C18:1 ou C18:n-9



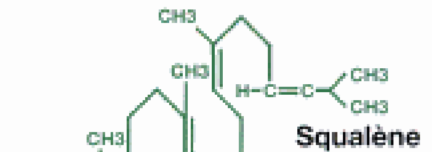
Acide linoléique C18:2;9,12 ou ω6,C18:2 ou C18:n-6



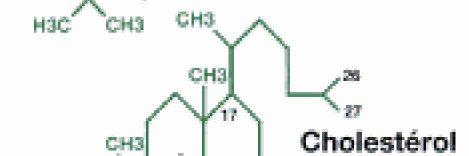
Acide linolénique C18:3;9,12,15 ou ω3,C18:3 ou C18:n-3



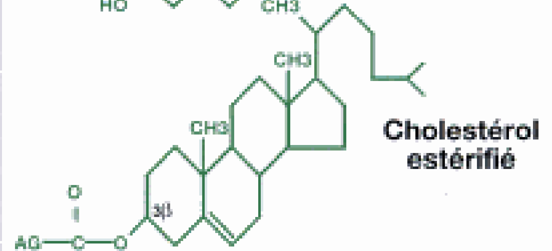
Acides gras essentiels polyinsaturés



Squalène



Cholestérol



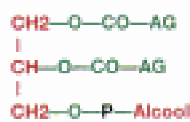
Cholestérol estérifié



Triglycérides

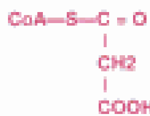


Glycérol

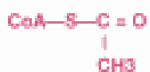


Glycéro-P-lipides

- **lécithines :**
  Alcool = choline
- **céphalines :**
  Alcool = inositol ou sérine ou éthanolamine



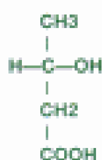
Malonyl-CoA



Acétyl-CoA

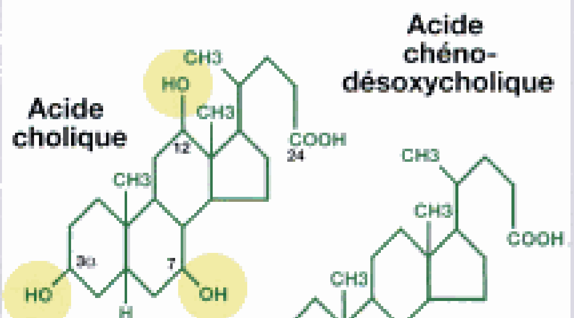


Acétoacétate

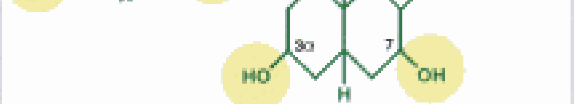


3 hydroxybutyrate

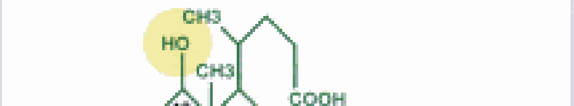
Acide cholique



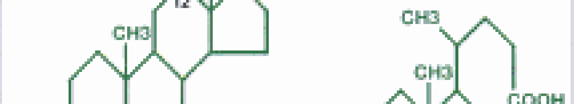
Acide chéno-désoxycholique

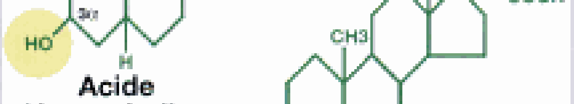


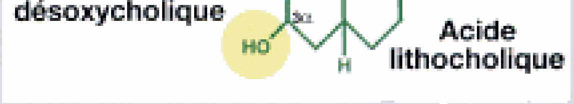




Acide désoxycholique

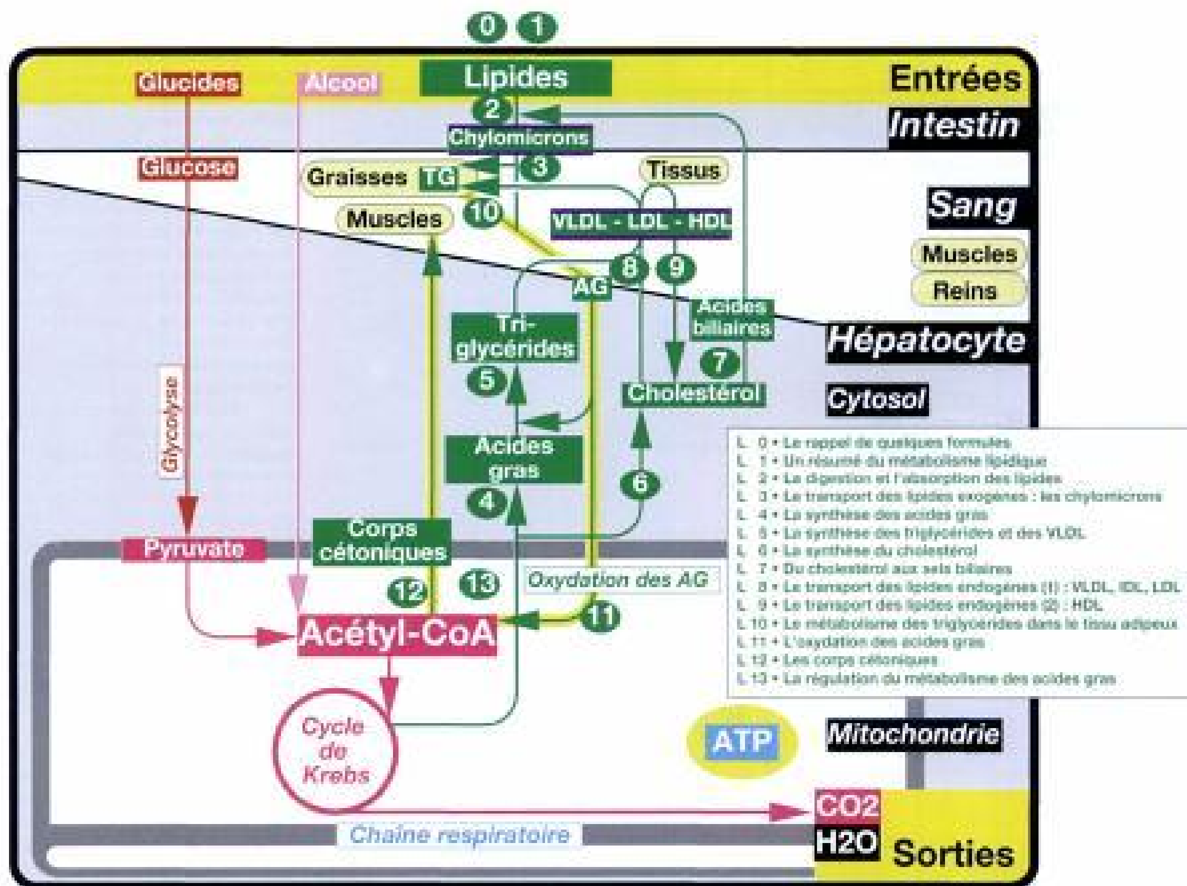






Acide lithocholique

Un résumé du métabolisme lipidique



Caractères et rôle des lipides

L'insolubilité en milieux aqueux est la caractéristique des lipides, groupe hétérogène constitué de triglycérides (TG), de phospholipides (PL), de cholestérol libre (C) et de cholestérol estérifié (CE). L'acide gras (AG) est l'élément structural commun. L'insolubilité conditionne leur métabolisme : ils doivent être émulsionnés pour être hydrolysés par les enzymes digestives hydrosolubles ; absorbés sous forme de micelles ; transportés dans le sang sous forme de lipoprotéines.

Deux exceptions sont à souligner :
• les TG constitués d'AG à chaîne courte et moyenne < 12C sont hydrosolubles ;
• les corps cétoniques, petites molécules à 4C, sont hydrosolubles et très diffusibles.

Les lipoprotéines sont des complexes macromoléculaires hydrosolubles, constitués d'un centre hydrophobe, riche en TG et CE, et d'une périphérie amphiphile constituée de PL, de C et de protéines spécifiques, appelées « apoprotéines ». Il existe 5 classes de lipoprotéines : chylomicrons, VLDL, IDL, LDL et HDL. Dans chacune d'elles, existent plusieurs sous-classes.

Les lipides assurent un triple rôle :
• énergétique par les TG : 1 g de lipides libère 9 Kcal (38 Kj) ;
• structural par le cholestérol et les phospholipides dans les membranes cellulaires, les tissus nerveux ;
• fonctionnel :
  • synthèse des éicosanoïdes (C20) : arachidonate, prostaglandines, leucotriènes ;
  • synthèse des diacylglycérols et des inositol-phosphates, messagers hormonaux ;
  • synthèse des hormones stéroïdes.

Le métabolisme des lipides alimentaires

Le métabolisme des lipides alimentaires débute par leur digestion et leur absorption intestinale (§ L2). Les nutriments lipidiques obtenus sont sous forme de lipoprotéines solubles, les chylomicrons. Ceux-ci, parvenus dans le sang, sont hydrolysés par une enzyme vasculaire, libèrent des acides gras (AG), puis sont captés par le foie (§ L3).

Le foie joue un rôle capital dans le métabolisme lipidique en synthétisant :
• des AG à partir des nutriments, des glucides principalement, et de l'alcool absorbé (§ L4) ;
• des TG et des phospholipides à partir d'AG exogènes et endogènes (§ L5) ;
• du cholestérol (§ L6), et à partir du cholestérol,
• des acides et sels biliaires indispensables à la digestion des lipides (§ L7) ;
• des lipoprotéines : VLDL, LDL et HDL, qui assurent le transport intertissulaire des TG, des phospholipides et du cholestérol (§ L8, L9).

Dans leur majorité, les AG circulants d'origine exogène et endogène sont captés par les graisses corporelles (tissu adipeux) et stockés sous forme de TG. Les TG constituent une réserve énergétique importante et facilement mobilisable (§ L10).

En situation de jeûne

Les TG stockés dans le tissu adipeux sont hydrolysés en AG (§ L10) qui sont transportés dans le sang et captés par la plupart des tissus pour être segmentés par une β-oxydation produisant de nombreuses molécules d'acétyl-CoA (§ L11). Ces molécules sont :
• transformées, uniquement dans le foie, en corps cétoniques (§ L12). Les corps cétoniques sont de véritables carburants relais du glucose pour les muscles et le cerveau ;
• catabolisées en CO_2 et H_2O par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire afin d'assurer l'approvisionnement en ATP indispensable (§ E3, E7).

Le foie dégrade donc les AG en période de jeûne, alors qu'il en assure la synthèse en période alimentaire. La régulation de ces deux voies opposées est complexe impliquant des facteurs hormonaux et un régulateur allostérique essentiel, le malonyl-CoA (§ L13).

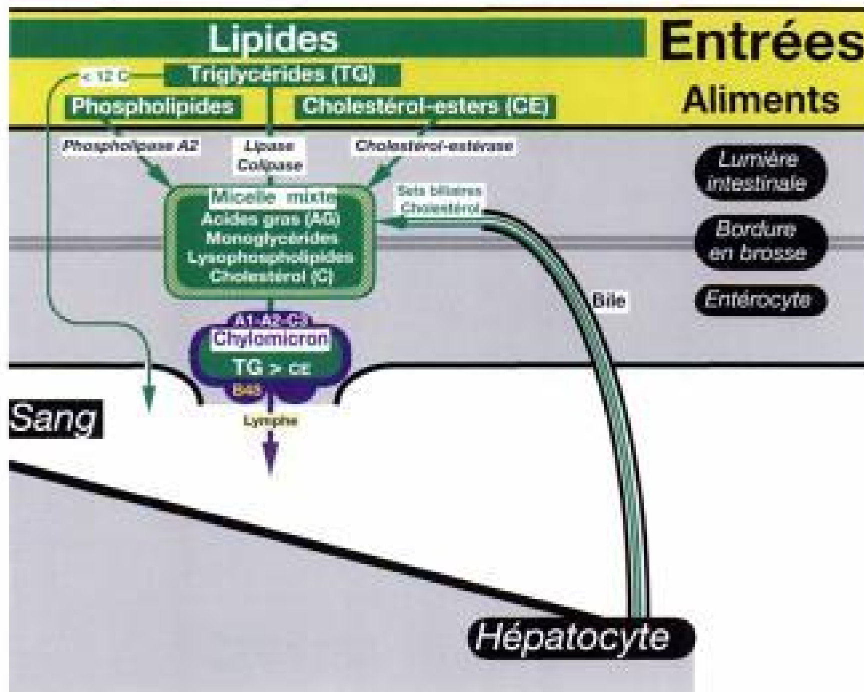


La connaissance des bases biochimiques

du métabolisme lipidique permet de comprendre le mécanisme de nombreuses maladies métaboliques comme les hyperlipidémies (hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies familiales), l'obésité, les troubles du métabolisme des AG, des acides biliaires et des corps cétoniques.

La digestion et l'absorption des lipides

des lipides alimentaires aux chylomicrons



Les lipides dans l'alimentation

L'alimentation apporte environ 80 g de lipides par jour, représentant le tiers de la ration énergétique. Les lipides sont pour moitié sous forme « visible » : huile, beurre, margarine, graisses animales, et pour moitié sous forme « invisible » : viande, poisson, fromages...

Dans les lipides (§ L0), l'acide gras (AG) est l'élément structural majeur. Il est constitué d'une chaîne carbonée généralement saturée en hydrogène sauf dans les AG mono-insaturés et AG polyinsaturés (AGPI). L'organisme ne pouvant pas synthétiser les acides linoléique et linolénique, ces AGPI essentiels doivent être apportés par l'alimentation.

Les lipides alimentaires contiennent :
- 5 % de lipides divers : TG à chaîne courte ou moyenne < 12C, phospholipides et cholestérol (C) sous forme d'esters (CE) ;
- 95 % de triglycérides (TG) constitués de glycérol et d'AG saturés ou insaturés à chaîne longue > 12C.

Les lipides dans l'intestin

Les lipides sont, sauf exception, des molécules hydrophobes, apolaires et insolubles dans l'eau. Les mécanismes de digestion, absorption et transport sont adaptés à cette caractéristique essentielle.

Les lipides sont émulsionnés par le brassage intestinal, hydrolysés dans la lumière intestinale puis « solubilisés » au sein de micelles mixtes comportant en périphérie des sels biliaires et des lipides polaires. Ils traversent la bordure en brosse, alors que les sels biliaires restent dans la lumière intestinale jusqu'à l'iléon.

Dans l'entérocyte, les lipides sont réestérifiés puis « empaquetés » dans les chylomicrons avec des apoprotéines : apo A (A1, A2, A4), apo C3 et apo B48, apoprotéine majeure et spécifique ; la protéine de transfert microsomale des TG est essentielle à cet « empaquetage ». Les chylomicrons sont des lipoprotéines de grande taille. Ils quittent l'entérocyte par exocytose, pénètrent dans les chylifères des villosités intestinales et parviennent au sang par voie lymphatique.

Les TG constitués

d'AG à chaîne courte et moyenne < 12C sont peu abondants.

Ils peuvent être absorbés intacts sans l'intervention des sels biliaires ou de la *lipase* pancréatique et passer directement dans le sang. Ils peuvent être aussi hydrolysés par la *lipase pancréatique* en produits hydrosolubles : AG à chaîne courte et glycérol.

Dans l'entérocyte, les AG ne sont ni réestérifiés, ni incorporés dans les chylomicrons, et passent directement dans le sang portal sous forme d'AG libres.

La majorité des TG

est constituée d'AG à chaîne longue > 12C saturés et insaturés tels que (§ L0) :
- l'acide palmitique (C16)
- l'acide stéarique (C18)
- l'acide oléique (C18:n-9) portant une double liaison en C9.

Les TG sont hydrolysés dans la lumière intestinale par les enzymes du pancréas, *lipase et colipase*, en AG et monoglycérides, constituants majeurs des micelles mixtes.

Après absorption, les TG sont reconstitués dans l'entérocyte. Leur composition en AG est différente de celle des TG alimentaires. Ils constituent 90 % des chylomicrons.

Les phospholipides,

(§ L0) représentés principalement par les « lécithines » ou phosphatidyl-choline, sont hydrolysés par la *phospholipase A2*. Les produits obtenus, AG et lysophospholipides, participent à la formation des micelles mixtes.

Après absorption, les produits d'hydrolyse sont reconstitués en phospholipides dans l'entérocyte, et intégrés dans les chylomicrons.

Le cholestérol estérifié (CE)

est hydrolysé par la *cholestérol-estérase* en cholestérol libre (C) et AG qui intègrent les micelles. La bile apporte également du cholestérol libre (§ L7).

Après absorption, une partie du cholestérol est réestérifiée et intégrée dans les chylomicrons.

Les vitamines liposolubles

(A, D, E, K) sont véhiculées par les lipides alimentaires.

***** Anomalies de la digestion-absorption des lipides

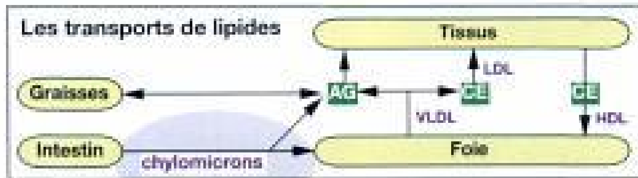
- L'insuffisance bilio-pancréatique : une insuffisance en *lipase* pancréatique ou en sels biliaires s'observe au cours de diverses maladies acquises de l'appareil digestif, entraînant une maldigestion des lipides, responsable d'une diarrhée graisseuse (stéatorrhée). On connaît aussi des déficits héréditaires en *lipase pancréatique*.

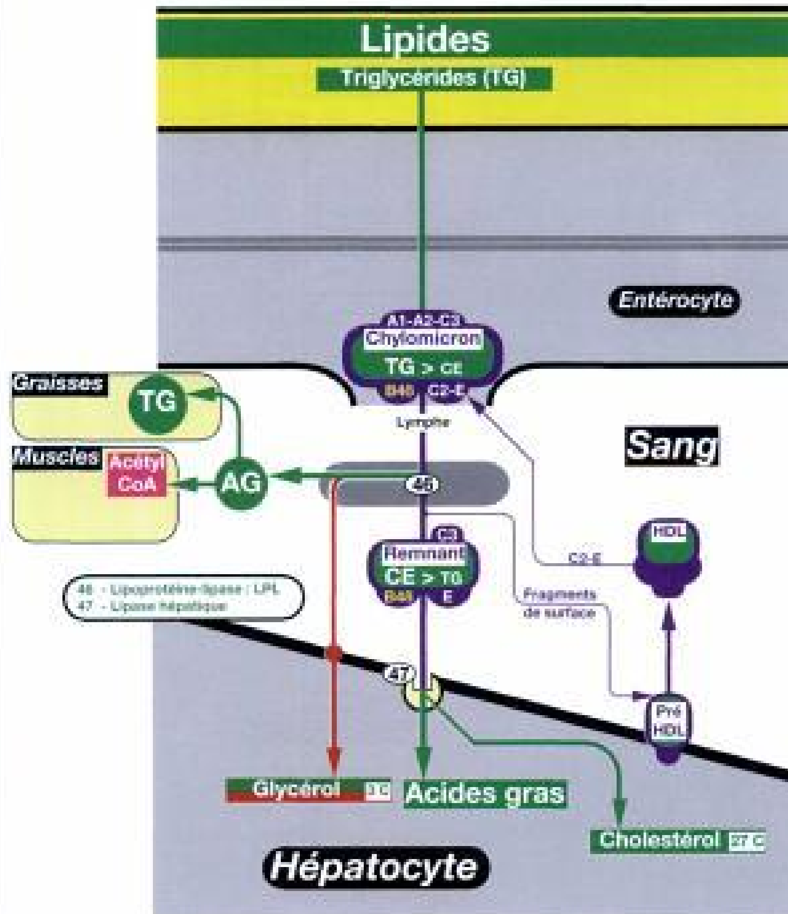
Les propriétés particulières des TG à chaîne moyenne (TCM) conduisent à les utiliser dans l'alimentation des patients atteints de malabsorption lipidique.

- L'a-β-lipoprotéinémie héréditaire : « l'empaquetage » des lipides dans les chylomicrons est déficient par défaut de la protéine microsomale de transfert. TG et cholestérol restent dans l'entérocyte qui apparaît bourré de vacuoles lipidiques. Il en résulte une malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles qui se traduit par une diarrhée graisseuse, un retard de croissance puis des troubles neurologiques, une rétinite pigmentaire, un taux effondré de TG et cholestérol plasmatiques, des anomalies membranaires des globules rouges (acanthocytose).

Le transport des lipides exogènes

les chylomicrons





Les chylomicrons

Synthétisés dans les entérocytes (§ L2), les chylomicrons sont de très grosses particules dont la composition reflète celle de l'alimentation : ils sont très riches en triglycérides (TG) et pauvres en cholestérol.

Parvenus dans le sang, les chylomicrons s'enrichissent en apoprotéines, apo C (C2 et C3) et apo E, provenant des HDL (§ L9) et synthétisées par le foie. La composition des chylomicrons est la suivante : TG 90 % ; PL 5 % ; CE 3 % ; apos 2 %.

Le rôle des chylomicrons est de transporter les AG des TG aux tissus.

Le catabolisme intravasculaire des chylomicrons et sa régulation

Fixés sur la paroi de l'épithélium vasculaire, les chylomicrons sont hydrolysés par la *lipoprotéine-lipase ou LPL* [E46] dans les tissus, à l'exception du cerveau et du foie. Le destin des produits libérés est le suivant :

- les AG libres pénètrent dans les cellules des tissus :
  80 % sont stockés sous forme de TG dans les graisses corporelles (§ L10) ;
  20 % seront oxydés dans les muscles, le myocarde principalement, via l'acétyl-CoA (§ L11) ;
- le glycérol pénètre dans le foie par un transporteur ;
- des fragments de surface formés de PL, C, apoprotéines participent à la formation des pré-HDL (§ L9) ;
- les résidus de chylomicrons, appelés remnants, riches en CE, sont captés et épurés par le foie.

La régulation du catabolisme des chylomicrons est sous le contrôle de la *lipoprotéine-lipase ou LPL* [E46], elle-même régulée par de nombreux facteurs, tels que :

- l'apo C2 qui stimule l'activité de l'enzyme ;
- l'apo C3 qui inhibe l'activité de l'enzyme ;
- les AG dont l'élévation constitue un mécanisme de rétrocontrôle négatif.

La régulation de la *LPL* diffère selon les tissus :

- dans le tissu adipeux, la *LPL* apparaît comme une enzyme de l'anabolisme ; son activité est induite par l'insuline ; elle favorise l'incorporation des AG dans les graisses corporelles sous forme de TG (§ L10, E8).
- dans le tissu musculaire, la *LPL* apparaît comme une enzyme du catabolisme favorisant l'oxydation des AG en acétyl-CoA (§ L11) ; son activité est déterminée par les besoins énergétiques ; elle est indépendante de l'insuline.

L'épuration hépatique des remnants

Les remnants s'appauvrissent en AG sous l'action de la *lipase hépatique* [E47] et sont captés par le foie grâce à des récepteurs polyvalents, les récepteurs-LRP (*LDL-Receptor-related Protein*) qui interagissent avec l'apo E. L'apo C3 inhiberait leur captation. Les remnants pénètrent dans l'hépatocyte par endocytose. Ils sont hydrolysés par une *lipase-acide lysosomale* en :

- AG destinés à reconstituer des TG (§ L5) ;
- cholestérol ;
- acides aminés (AA).

***** Anomalies du catabolisme des chylomicrons

Deux anomalies rares, liées à un défaut majeur de la *lipoprotéine-lipase* [E46], constituent les types I et V des hyperlipidémies familiales de la classification de Fredrickson ; les types II, III et IV concernent les anomalies des lipides endogènes (§ L8).

- L'hyperchylomicronémie ou hypertriglycéridémie majeure <u>exogène</u> : type I

Cette maladie très rare est liée à l'élévation des chylomicrons due à une anomalie de la *lipoprotéine-lipase* [E46] ou de l'apo C2. Il s'agit d'une hyperlipémie dépendante exclusivement des lipides. Les chylomicrons s'accumulent dans le sang, rendant le sérum lactescent ; les TG sont très élevés. Les manifestations cliniques sont liées à la dégradation anormale des chylomicrons par les macrophages de la peau (xanthomatose cutanée éruptive) ou de la rétine (lipémie rétinienne). Mais le risque le plus grave est la possibilité d'une pancréatite aiguë lorsque les TG dépassent 10 g/l, surtout chez l'enfant. Par contre, cette anomalie comporte peu de risque athérogène car les chylomicrons sont trop volumineux pour infiltrer les parois vasculaires.

- L'hyperchylomicronémie ou hypertriglycéridémie majeure, <u>mixte, exogène et endogène</u> : type V

Cette maladie est également très rare. Elle est liée à l'élévation des chylomicrons et des VLDL (§ L8). Le sérum est lactescent. La complication majeure est la pancréatite aiguë. Il existe un risque athérogène. L'hypertriglycéridémie est fortement majorée par la consommation de lipides, de glucides et d'alcool.

La synthèse des acides gras

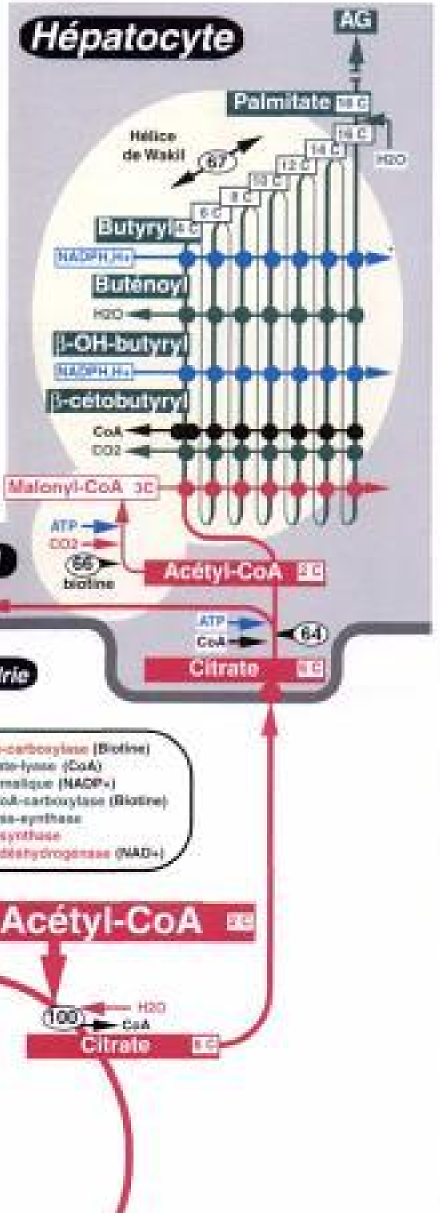
de l'acétyl-CoA aux AG

Le rôle spécifique du foie

La synthèse des acides gras, ou lipogenèse, a lieu dans le foie. Son importance varie selon l'apport alimentaire : elle augmente lorsque l'apport calorique dépasse les besoins énergétiques conduisant à stocker les surplus nutritionnels sous forme de triglycérides (§ L5).

Les AG sont formés à partir des molécules d'acétyl-CoA provenant :
- des glucides principalement, par la glycolyse et l'oxydation du pyruvate (§ G4, G8) ;
- de l'alcool (éthanol) dont l'oxydation aboutit à l'acétyl-CoA (§ E2) ;
- des acides aminés, par leur métabolisme carboné (§ P12) ;
- des fibres alimentaires, par leur fermentation en acétate (§ G2) activé en acétyl-CoA.

La synthèse des AG a lieu dans le cytosol en même temps que la réduction du NADP+ en NADPH,H+ qui apporte les hydrogènes nécessaires. Ce coenzyme réduit est formé par la voie des pentoses-P (§ G7) et par la « navette citrate-malate-pyruvate ». Cette navette possède une deuxième fonction : celle de transporter, dans le cytosol, les acétyl-CoA formés dans la mitochondrie, sous forme de citrate. Cette voie anabolique peut être divisée en 4 étapes :
1. la synthèse et le transport du citrate ; 2. la synthèse du malonyl-CoA à 3C ;
3. la synthèse du palmitate à 16C ; 4. la synthèse des autres AG.



1 - La synthèse et le transport du citrate

- Lors de la dégradation du glucose, une molécule de pyruvate est oxydée par la *pyruvate-déshydrogénase ou PDH* [E44] pour former l'acétyl-CoA (§ G8). Une deuxième molécule de pyruvate est carboxylée par la *pyruvate-carboxylase* [E40] pour former l'oxaloacétate.
- L'acétyl-CoA et l'oxaloacétate se condensent en citrate sous l'action de la *citrate-synthase* [E100] ; c'est la 1ère réaction du cycle de Krebs (§ E3).
- Le citrate, qui possède un transporteur (§ E12), passe dans le cytosol où il est clivé par la *citrate-lyase* [E64], en acétyl-CoA pour la lipogenèse et en oxaloacétate qui est recyclé :
  - l'oxaloacétate est réduit en malate par l'isoenzyme cytosolique de la *malate-déshydrogénase* [E107] ;
  - le malate est ensuite décarboxylé par l'*enzyme malique* [E65] avec formation de NADPH,H+, CO2, et pyruvate complétant ainsi le cycle, appelé « navette citrate-malate-pyruvate ».

2 - La synthèse du malonyl-CoA

Cette réaction est effectuée par l'*acétyl-CoA-carboxylase* [E66] à partir d'acétyl-CoA, CO2 et biotine (carboxy-biotine). L'énergie provient de l'hydrolyse de l'ATP en ADP et Pi. Les molécules de malonyl-CoA à 3C sont les « briques » élémentaires de la synthèse des AG, apportant les unités à 2C nécessaires à la synthèse du palmitate.

Le malonyl-CoA est également un puissant régulateur de la synthèse et du catabolisme des AG (§ L13).

3 - La synthèse du palmitate : hélice de Wakil

Toutes les réactions ont lieu au sein de l' *acides gras-synthase* [E67]. Ce complexe enzymatique est constitué de plusieurs enzymes et d'une protéine (ACP) qui transporte les acyl par son groupement P-pantéthéine-SH. Il effectue la synthèse d'un premier AG à 4C, le butyryl, puis l'ajout successif de malonyl-CoA, jusqu'au palmitate.

La synthèse du butyryl, à partir d'un acétyl-CoA à 2C et d'un malonyl CoA à 3C, nécessite 2 NADPH,H+ et comporte 4 réactions :
1. condensation d'un acétyl-CoA avec un malonyl-CoA, suivie d'une décarboxylation produisant le bêta-cétobutyryl à 4C ;
2. première réduction par un NADPH,H+ formant le bêta-OH-butyryl ;
3. déshydratation produisant le buténoyl ;
4. deuxième réduction par un NADPH,H+ produisant le butyryl.

La synthèse d'un palmitate à 16C est le produit de la répétition de cette séquence de 4 réactions, qui, à 6 reprises, fixe 6 malonyl-CoA. Cette hélice, ou hélice de Wakil, conduit successivement à des AG à 6C, 8C, 10C, 12C, 14C et 16C. L'élongation s'arrête au palmityl qui est libéré par hydrolyse sous forme de palmitate.

4 - La synthèse des autres AG

s'effectue à partir du palmitate conduisant à des AG saturés < 16C et > 16C mono- insaturés ou polyinsaturés, par des *oxydases*, en présence de NADPH,H+ et O2, à l'exception des AGPI essentiels (§ L1, L2).

Le bilan énergétique

La synthèse d'une molécule de palmitate nécessite 8 molécules d'acétyl-CoA pour la synthèse des 7 molécules de malonyl-CoA. Globalement :

8 acétyl-CoA + 7 ATP + 14 NADPH,H+ ⟶
1 palmitate + 8 CoA + 7 ADP + 7 Pi + 6 H2O + 14 NADP+

La régulation de la synthèse des AG

L'enzyme clé, *acétyl-CoA-carboxylase* [E66], est activée par l'insuline (§ E8) qui la déphosphoryle, et le citrate. En situation de jeûne, elle est inactivée par le glucagon et les AG.

L'activation de la synthèse des AG implique donc l'inactivation de leur oxydation (§ L13).

***** Anomalies de la synthèse des AG

- La lipogenèse est fortement stimulée lorsque les apports alimentaires en glucides, alcool, protides, dépassent les besoins énergétiques. L'augmentation des AG conduit à leur stockage sous forme de triglycérides (TG) pouvant aboutir à une stéatose hépatique (§ L5) et/ou à une augmentation des lipoprotéines VLDL (§ L8).
- Le déficit primaire en *acétyl-CoA-carboxylase* [E66] ou en biotine est très rare et très grave ; il est associé aux déficits des autres *carboxylases* à biotine : *pyruvate carboxylase* [E40] et *propionyl-CoA carboxylase* [E97] (§ P11).

La synthèse des triglycérides, des VLDL

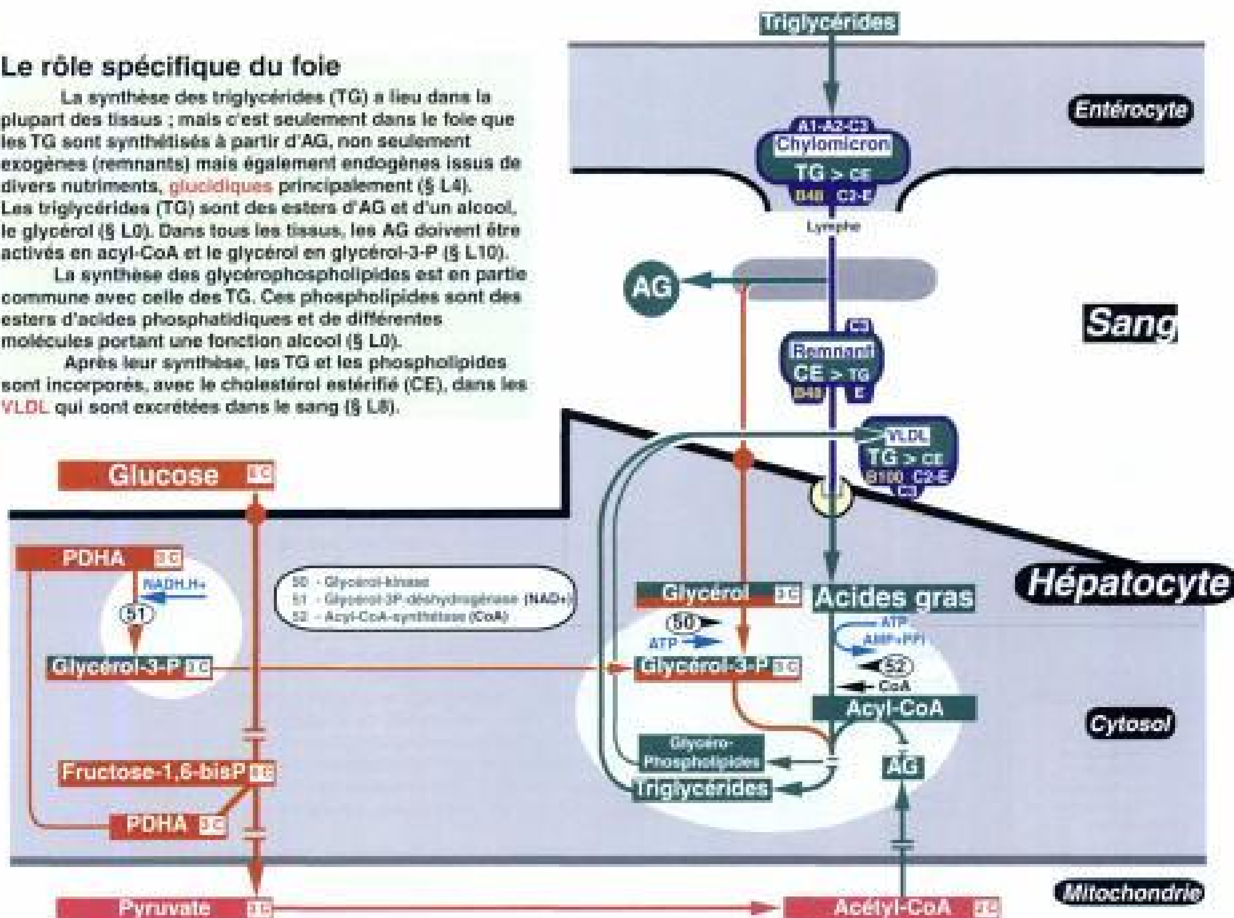
et des glycérophospholipides

Le rôle spécifique du foie

La synthèse des triglycérides (TG) a lieu dans la plupart des tissus ; mais c'est seulement dans le foie que les TG sont synthétisés à partir d'AG, non seulement exogènes (remnants) mais également endogènes issus de divers nutriments, glucidiques principalement (§ L4).
Les triglycérides (TG) sont des esters d'AG et d'un alcool, le glycérol (§ L0). Dans tous les tissus, les AG doivent être activés en acyl-CoA et le glycérol en glycérol-3-P (§ L10).

La synthèse des glycérophospholipides est en partie commune avec celle des TG. Ces phospholipides sont des esters d'acides phosphatidiques et de différentes molécules portant une fonction alcool (§ L0).

Après leur synthèse, les TG et les phospholipides sont incorporés, avec le cholestérol estérifié (CE), dans les VLDL qui sont excrétées dans le sang (§ L8).



L'activation des AG en acyl-CoA et du glycérol en glycérol-3-P

• Les AG exogènes et endogènes sont activés en acyl-CoA par les *acyl-CoA-synthétases* [E52] à chaîne courte, moyenne et longue, avec consommation de « deux liaisons riches en énergie », car l'ATP est dégradé, non pas en ADP et Pi, mais en AMP et PPi ; l'hydrolyse du PPi rend la réaction irréversible.

• Le glycérol exogène qui pénètre dans l'hépatocyte est phosphorylé en glycérol-3-P par la *glycérol-kinase*, enzyme spécifique du foie [E50], avec consommation d'« une liaison riche en énergie » (ATP —> ADP + Pi). Le glycérol endogène provient du glucose, via le PDHA (§ G4) qui est transformé en glycérol-3-P par la *PDHA-déshydrogénase* [E51] en présence de NADH,H+.

La synthèse des triglycérides et sa régulation

Les trois fonctions alcool du glycérol-3-P sont estérifiées par trois acyl-CoA sous l'action de deux *acyltransférases*, d'une *phosphatase* et d'une troisième *acyltransférase* ; la *glycérol-3-P acyltransférase* est activée par l'insuline :

1. Glycérol-3-P + acyl-CoA —> acide lysophosphatidique + CoA
2. Acide lysophosphatidique + acyl-CoA —> acide phosphatidique + CoA
3. Acide phosphatidique + H2O —> diglycéride + acide phosphorique
4. Diglycéride + acyl-CoA —> triglycéride + CoA

La synthèse des TG est stimulée par une alimentation riche en AG et en glucides, l'absorption d'alcool en excès (§ L4), et l'insuline, qui parallèlement, inhibe leur dégradation. D'autre part, le métabolisme des TG et des AG en général est régulé par des récepteurs nucléaires, les PPAR *(peroxysome proliferator activated receptors)*, sensibles à certains dérivés d'acides gras et médicaments.

La synthèse des glycéro-P-lipides

Leur synthèse est commune avec celle des TG jusqu'au stade des diglycérides. Les étapes suivantes nécessitent du CTP (§ P5) et varient selon les glycérophospholipides que l'on sépare en 2 groupes :

• les « lécithines » ou phosphatidyl-choline ;
• les « céphalines », groupe plus hétérogène (§ L0).

Ces phospholipides (PL), à l'inverse des TG, n'ont pas de rôle énergétique. Molécules amphiphiles, elles entrent dans la structure des lipoprotéines et des membranes cellulaires. Elles sont aussi les précurseurs de seconds messagers comme le PIP3 (phosphatidyl-inositol-triP) et l'IP3 (inositol-triphosphate, § E10).

La synthèse hépatique des VLDL

Les TG synthétisés sont, soit stockés momentanément dans le cytosol, soit importés dans les peroxysomes et l'appareil de Golgi pour former les VLDL. Le partage entre ces deux possibilités n'est pas entièrement élucidé. La synthèse des VLDL est un processus très complexe qui nécessite la synthèse de plusieurs apoprotéines dont l'apo B100, apo majeure, leur assemblage coordonné avec les lipides synthétisés, et en proportions convenables : TG 60 % ; PL 15 % et cholestérol 15 %.

Parmi les nombreuses enzymes impliquées, la *protéine de transfert microsomale ou MET (microsomal transfer protein)* est essentielle à cet assemblage hépatique conduisant aux VLDL.

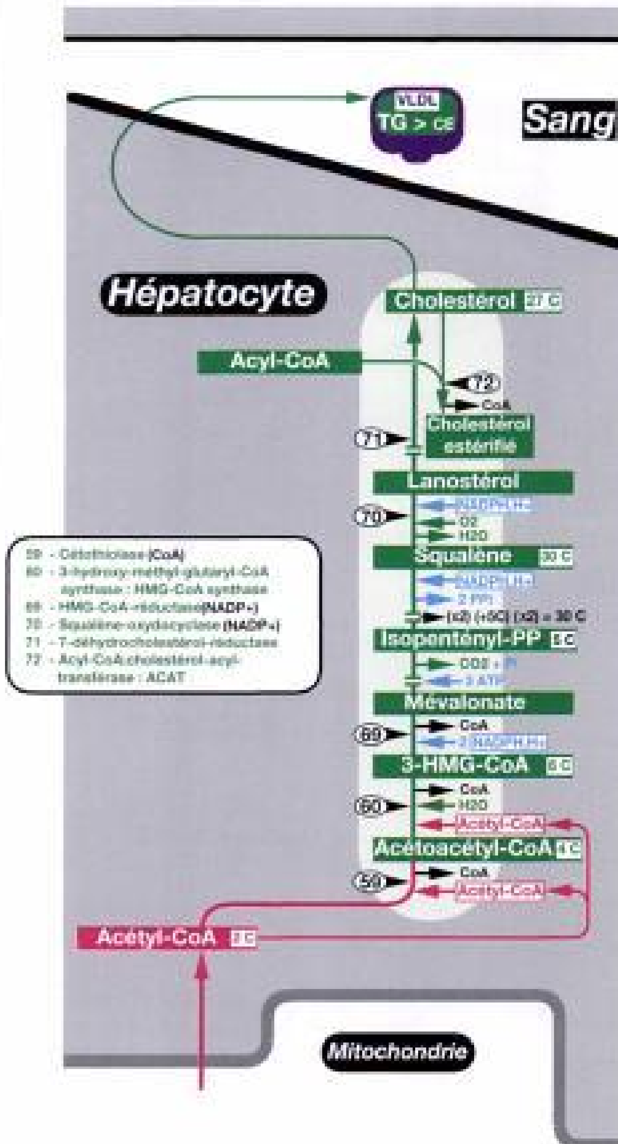


***** Anomalies de la synthèse hépatique des TG et des VLDL

• L'hypertriglycéridémie endogène ou type IV des hyperlipidémies est liée à l'élévation des VLDL (§ L8). Le sérum devient trouble lorsque les TG augmentent. Les signes associés à l'hypertriglycéridémie sont fréquents : absorption excessive de glucides, absorption régulière d'alcool, obésité, intolérance au glucose, diabète de type 2.

• L'accumulation des TG dans le foie conduit à la stéatose ou « foie gras ». Cette infiltration lipidique survient :
• lorsqu'il existe un déséquilibre entre la voie de synthèse qui augmente, et la voie de sécrétion sous forme de VLDL qui diminue ;
• lorsqu'il existe une entrave à l'oxydation des AG, lors des déficits héréditaires des facteurs impliqués dans la β-oxydation (§ L11).

La synthèse du cholestérol
de l'acétyl-CoA au cholestérol estérifié



Le rôle central du foie

Le foie joue un rôle central dans le métabolisme du cholestérol :
- il synthétise les 4/5 du cholestérol endogène (1/5 est synthétisé par l'intestin, les corticosurrénales, les gonades, la peau...) ;
- il synthétise les VLDL et les HDL nécessaires à son transport sanguin « hépatofuge » et « hépatopète » (§ L8, L9) ;
- il élimine le cholestérol sous forme d'acides biliaires (§ L7).

La synthèse du cholestérol est très complexe et se situe dans plusieurs organites intracellulaires. Elle débute dans le cytosol à partir des molécules d'acétyl-CoA, issus des glucides et des AG, mais se poursuit dans le réticulum endoplasmique et les peroxysomes.

A la production hépatique endogène (800 mg/j), s'ajoute le cholestérol alimentaire (200 mg/j) apporté par la consommation de viande, foie, cervelle, produits laitiers, jaune d'œuf. La quantité totale, voisine de 1g/j, compense l'élimination biliaire et intestinale obligatoire.

Le cholestérol est un stéroïde à 27C (§ L0). Il est indispensable à de nombreuses synthèses : acides biliaires (§ L7), hormones stéroïdiques, vitamine D. Il entre dans les structures des membranes cellulaires et des tissus nerveux (myéline).

Les réactions de synthèse et d'estérification

Ces réactions, très nombreuses, peuvent être divisées en 3 séquences.

1 - Synthèse des unités isopréniques à 5C, « briques » de l'édifice

- condensation de 2 acétyl-CoA en acétoacétyl-CoA par l'isoenzyme cytosolique de la cétothiolase [E59], enzyme réversible ;
- condensaton d'un troisième acétyl-CoA pour former l'HMG-CoA à 6C par l'HMG-CoA synthase [E60] ;
- synthèse du mévalonate en présence de 2 NADPH,H+ par l'HMG-CoA réductase [E69], enzyme-clé de la synthèse ;
- formation de l'isopentényl-PP (isopentényl-pyrophosphate), première unité isoprénique, par l'intermédiaire de 3 ATP, suivie d'une décarboxylation. L'isomérisation de l'isopentényl-PP en diméthyl-allyl-PP permettra la condensation de ces 2 unités.

2 - Condensations aboutissant au squalène à 30C

par l'assemblage progressif des unités à 5C puis 15C :
5C x 2 =10C (géranyl-PP) + 5C = 15C (farnésyl-PP) x 2 = 30C (squalène).
Le farnésyl-PP conduit aussi à l'ubiquinone, lipide mitochondrial (§ E4).

3 - Du squalène à 30C au cholestérol à 27C

- La cyclisation du squalène en lanostérol s'effectue en présence de NADPH,H+ et d'oxygène par la squalène-oxydocyclase [E70].
- Le passage du lanostérol à 30C au cholestérol à 27C s'effectue par plusieurs réactions pour éliminer 3 méthyl (CH_3), déplacer la double liaison en 5-6 et saturer la chaîne latérale.

La dernière réaction, catalysée par la 7-déhydro-cholestérol-réductase [E71], convertit le 7-déhydro-cholestérol en cholestérol.

4 - Du cholestérol libre (C) au cholestérol estérifié (CE)

Le cholestérol libre (C) en excès est estérifié avec différents acyl-CoA par l'acyl-CoA:cholestérol-acyl-transférase ou ACAT [E72]. La réaction est réversible. Le cholestérol estérifié (CE) est la forme de stockage du cholestérol.

Le bilan énergétique

La synthèse d'une molécule consomme 18 acétyl-CoA et 18 ATP.
Le coenzyme de synthèse NADPH,H+ est apporté par la voie des pentoses-P (§ G7) et la navette « citrate-malate-pyruvate » (§ L4).

La régulation de la synthèse du cholestérol est sous le contrôle de l'HMG-CoA réductase [E69] qui est l'enzyme-clé de la biosynthèse. L'enzyme est :
- activée par l'insuline sous forme active déphosphorylée ;
- rétroinhibée par le cholestérol lui-même et les acides biliaires issus de la transformation du cholestérol (§ L7).

En outre, le cholestérol apporté par les lipoprotéines, LDL principalement :
- active l'ACAT [E72] stockant ainsi la forme libre du cholestérol (C) en forme estérifiée (CE) ;
- inhibe la synthèse des récepteurs des LDL empêchant un apport supplémentaire de cholestérol aux tissus (§ L8).

***** Anomalies de la synthèse du cholestérol

- L'excès d'apport ou de synthèse est pathogène contribuant au développement de l'athérome et de dépôts extravasculaires de cholestérol : xanthomes, xanthélasma, arc cornéen. Au cours de l'hypercholestérolémie mixte familiale ou type IIb des hyperlipoprotéinémies (§ L8), le taux de cholestérol sanguin est élevé (> 6,2 mmol/l) ainsi que celui des TG et des VLDL. La nature des anomalies génétiques est encore inconnue. Comme traitement, un régime hypocalorique est souvent suffisant ; les médicaments hypocholestérolémiants, inhibiteurs de l' HMG-CoA réductase [E69], entraînent une diminution du cholestérol et du risque coronarien.

- Le déficit congénital en enzymes de synthèse tel que le déficit en 7-déhydro-cholestérol-réductase [E71], responsable du syndrome de Smith, Lemli et Opitz, se traduit par un taux sanguin bas de cholestérol (< 2 mmol/l). Il s'agit d'un syndrome polymalformatif atteignant SNC, cœur, reins, membres et organes génitaux externes.

Du cholestérol aux sels biliaires

l'élimination du cholestérol

Le rôle central du foie

Dans les conditions normales, il existe un équilibre entre l'apport alimentaire, la synthèse (§ L6) et l'élimination du cholestérol.

Le cholestérol est un stéroïde à 27C (§ L0) qui ne peut être oxydé en acétyl-CoA comme les AG (§ L11) ; il est éliminé par les voies biliaires vers l'intestin, soit directement, soit après transformation en acides biliaires dans le foie :

• le cholestérol éliminé directement dans l'intestin est en partie réabsorbé par le cycle entéro-hépatique, en partie réduit par les bactéries en coprostanol puis éliminé dans les selles ;

• les acides biliaires, molécules peu solubles comme le cholestérol, sont conjugués en sels biliaires et excrétés sous forme soluble dans la bile. Les sels biliaires sont indispensables à la digestion et l'absorption des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles dans la lumière intestinale. Ils ont une action émulsifiante, augmentent la surface de contact lipides-lipase et participent à la formation des micelles mixtes (§ L2).

Les acides biliaires primaires synthétisés dans le foie sont transformés en acides biliaires secondaires dans le côlon.

Les acides biliaires primaires

La synthèse des acides biliaires primaires est complexe, nécessite une quinzaine d'enzymes localisées dans plusieurs compartiments subcellulaires de l'hépatocyte, dont les peroxysomes. Elle peut être divisée en 5 séquences.

• 1 - Hydroxylation en C7α par la cholestérol-7-α-hydroxylase [E73] ; c'est l'enzyme régulatrice.
• 2 - Hydroxylation en C12.
• 3 - Isomérisation de la fonction alcool : l'hydroxyle OH en C3 β passe en C3 α.
• 4 - Saturation de la double liaison en 5-6.
• 5 - Raccourcissement de la chaîne latérale de 3C.

Cette séquence, qui débute par une hydroxylation en C26 par la cholestérol-26-hydroxylase, aboutit au propionyl-CoA à 3C. Le propionyl-CoA entre dans le cycle de Krebs, via le succinyl-CoA (§ E2).

Les AB primaires formés sont (§ L0) :
• l'acide chénodésoxycholique, hydroxylé en C3 et C7 ;
• l'acide cholique, hydroxylé en C3, C7 et C12.

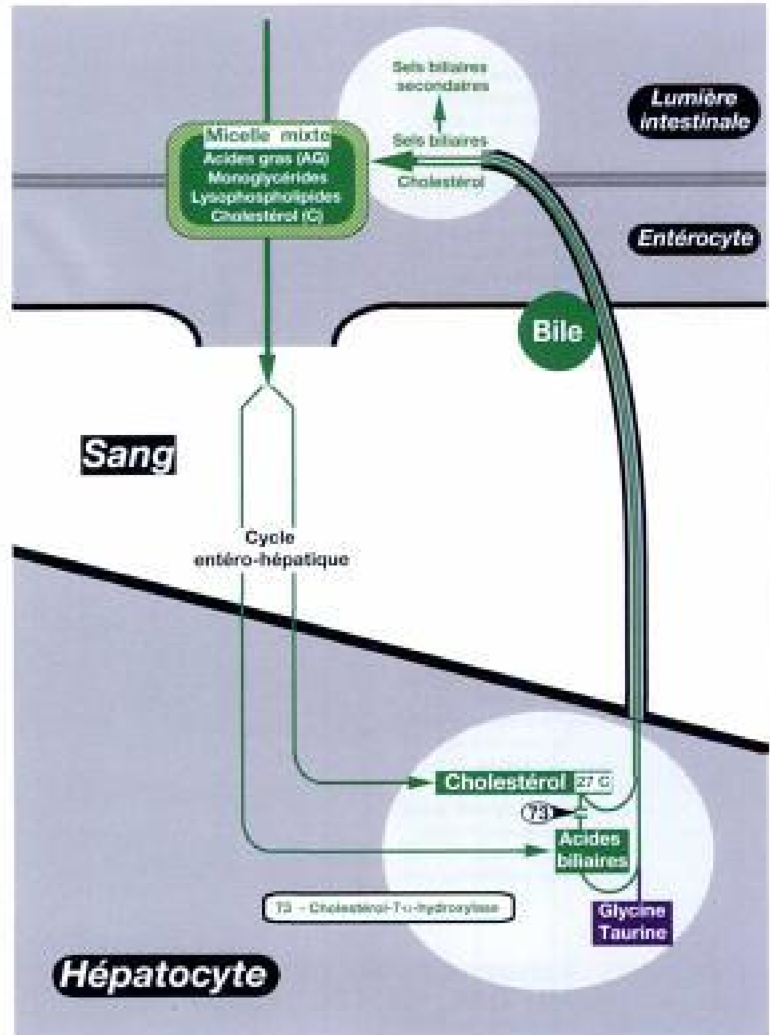
La conjugaison des acides biliaires primaires avec deux acides aminés, la glycine (glycocolle) principalement et la taurine, conduit aux sels biliaires qui entrent dans la composition des micelles mixtes. Les sels biliaires ne sont pas absorbés avec les lipides ; ils parviennent dans l'iléon où ils sont en grande partie réabsorbés par un transport actif. Ils retournent au foie par voie portale et sont réexcrétés dans la bile (cycle entérohépatique).

Dans le foie, une petite partie de l'acide chénodésoxycholique est transformée en acide ursodésoxycholique, appelé acide biliaire tertiaire.

Les acides biliaires secondaires

Les sels biliaires qui n'ont pas été réabsorbés dans l'iléon parviennent dans le côlon. Sous l'influence des bactéries coliques, ils sont déconjugués et subissent une 7-α-déshydrogénation conduisant aux acides biliaires secondaires :
• acide lithocholique, hydroxylé en C3 qui est faiblement absorbé ;
• acide désoxycholique, hydroxylé en C3 et 12 dont la moitié environ est absorbée par le côlon et réexcrétée par la bile après conjugaison.

Globalement, le pool des acides biliaires de l'organisme est de 3 g, mais grâce au cycle entéro-hépatique, 20 g sont chaque jour déversés dans l'intestin. La perte fécale est de 0,5 g par 24h compensée par la synthèse hépatique.



La régulation de la synthèse des acides biliaires

Leur régulation suit celle du cholestérol (§ L6).

La cholestérol-7-α-hydroxylase [E73], enzyme clé de la biosynthèse est, comme l'*HMG-CoA-réductase*[E69], rétrorégulée par les acides biliaires réabsorbés.

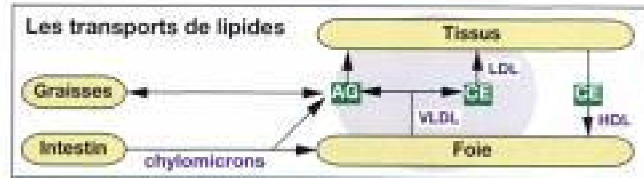
***** Anomalies des acides biliaires

Une insuffisance en acides biliaires peut résulter de multiples maladies digestives :
• obstruction du tractus biliaire ; les acides biliaires s'accumulent dans le sang ;
• malabsorption intestinale des acides biliaires lors des maladies de l'iléon, interrompant le cycle entérohépatique ;
• insuffisance hépato-cellulaire sévère conduisant à une diminution de la synthèse associée à d'autres anomalies de la fonction hépatique ;
• lithiase biliaire : une diminution de l'activité de la cholestérol-7-α-hydroxylase [E73] conduirait à une augmentation de la concentration du cholestérol et à une diminution des sels biliaires à l'origine de la formation de cristaux de cholestérol puis de calculs biliaires.

Dans la xanthomatose cérébro-tendineuse, le déficit héréditaire en cholestérol-26-hydroxylase s'accompagne de l'accumulation du cholestérol et de nombreux dérivés. Cette maladie grave se caractérise par le développement d'une neuropathie périphérique, d'une détérioration intellectuelle, de xanthomes tendineux... Le traitement prolongé par l'acide chénodésoxycholique, qui inhibe l'HMG-CoA-réductase [E69] et donc réduit la synthèse de cholestérol, améliore les signes cliniques.

Le transport des lipides endogènes (1)

le transport « hépatofuge » des TG et du cholestérol : les VLDL, IDL, LDL



Une vue générale

Le transport sanguin des TG, cholestérol estérifié (CE), cholestérol libre (C) et phospholipides (PL), est assuré par des lipoprotéines.

Les lipoprotéines sont des complexes solubles constitués de lipides hydrophobes au centre (TG et CE), de lipides amphiphiles en surface (PL et C) et d'apoprotéines. Cette architecture macromoléculaire permet le transport des lipides insolubles dans le sang (§ L1).

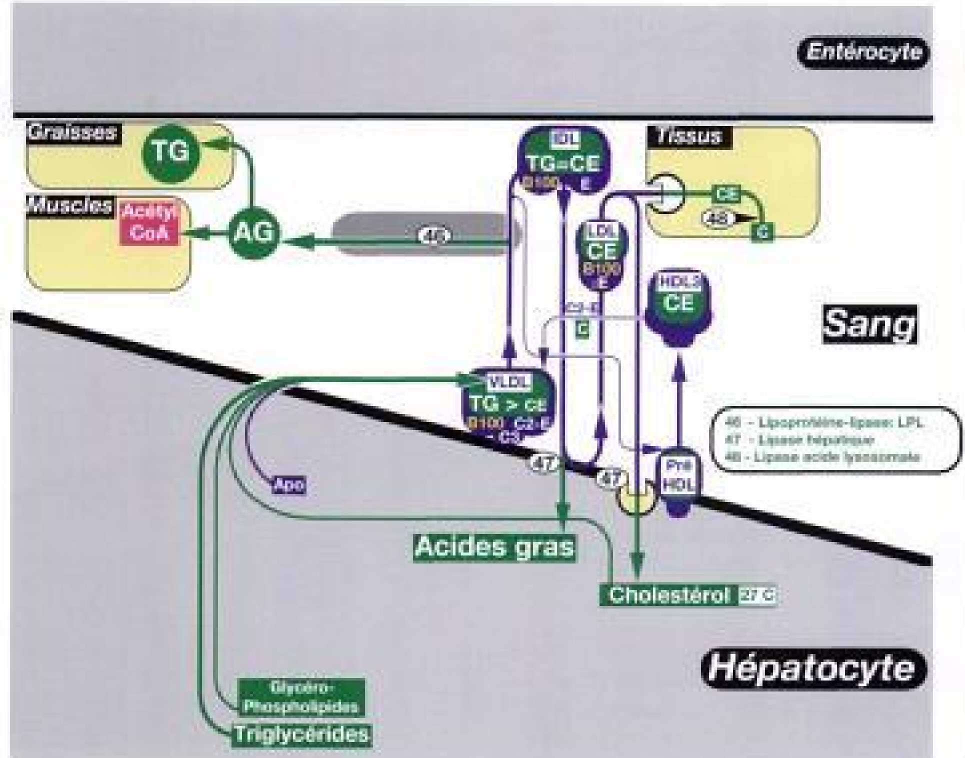
Le foie assure, pour une large part, la synthèse des lipoprotéines et des apoprotéines, le restant étant synthétisé par l'intestin.

Le transport sanguin des lipides endogènes comporte deux circuits opposés :

- un circuit « hépatofuge » (§ L8), transportant des TG et du cholestérol, du foie vers les tissus ; ce transport sanguin est assuré par les lipoprotéines VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) et leurs produits de transformation, IDL (*Intermediary Density Lipoprotein*) et LDL (*Low Density Lipoprotein*) ;
- un circuit « hépatopète » (§ L9) appelé transport « reverse » ou « inverse » ramenant le cholestérol excédentaire des tissus vers le foie ; cette voie de retour est assurée par les lipoprotéines HDL (*High Density Lipoprotein*).

Entre ces deux circuits, se produisent de nombreux échanges d'apoprotéines (A, C, E) et de lipides (TG, PL, CE).

LDL et HDL sont des particules très hétérogènes.



Le transport « hépatofuge » des TG et du cholestérol : VLDL, IDL, LDL

On peut distinguer quatre étapes :

• 1 - La synthèse hépatique des VLDL

Les VLDL natives, synthétisées dans le foie à partir de TG, de PL et de cholestérol endogènes (§ L5, L6) sont sécrétées dans le sang par exocytose. Dans le sang, elles s'enrichissent en CE, apos C (C2, C3) et apo E venant des HDL. Les VLDL sont composées de TG 60 %, CE 12 %, C 3 %, PL 15 % et apoprotéines 10 % ; l'apo B100 est l'apo majeure.

• 2 - L'hydrolyse des VLDL et la libération des AG des TG

Les VLDL sont hydrolysées, comme les chylomicrons (§ L3), par la *lipoprotéine-lipase ou LPL* [E46] ; l'apo C2 est un activateur de l'enzyme et l'apo C3, un inhibiteur. Les AG libérés des TG sont destinés au tissu adipeux qui les stocke en TG, et aux muscles (myocarde) qui les oxydent à des fins énergétiques, *via* l'acétyl-CoA. Les fragments de surface libérés (PL, C et apos) participent à la formation des HDL (§ L9).
En s'appauvrissant en TG, les VLDL se transforment en IDL.

• 3 - L'hydrolyse des IDL et leur transformation en LDL

Les IDL, en perdant les TG restants sous l'action de la *lipase hépatique* [E47] et en s'enrichissant en CE, se transforment en LDL.
La composition des LDL est la suivante : CE 45 % ; C 10 % ; PL 20 % ; apo B100 25 %, et plus ou moins d'apo E selon les particules.

• 4 - La capture des LDL et la libération du cholestérol

- Les LDL pénètrent dans les cellules des tissus par endocytose, après avoir été reconnues et fixées par les récepteurs des LDL qui inter-agissent avec les apos B100 et E. L'hydrolyse du CE en C a lieu dans les lysosomes par une *lipase-acide lysosomale* [E48]. Le C libéré contribue à la structure des membranes cellulaires et des tissus nerveux ;
- La majorité des LDL est captée par le foie (les hépatocytes contiennent 70 % des récepteurs des LDL de l'organisme) et est ainsi épurée du sang. Le cholestérol libéré régule sa propre synthèse (§ L6).

***** Anomalies des VLDL, IDL et LDL

Leur augmentation, par synthèse accrue et/ou catabolisme déficitaire, correspond aux types IIa, IIb, III, IV des hyperlipidémies familiales (hyperlipoprotéinémies primaires) selon la classification internationale de Fredrickson (§ L3). On peut distinguer 2 groupes.

1 - Les hypertriglycéridémies familiales endogènes

• Le type IV est lié à l'élévation des VLDL dont la synthèse est accrue (§ L5). La diminution de leur catabolisme pourrait être liée à une augmentation de l'apo C3. La fréquence est au moins de 10 % chez l'homme (fréquence moitié moindre chez la femme). Cette hyperlipidémie est souvent asymptomatique. Le risque athérogène est faible, mais l'hypertriglycéridémie au-delà de 10 à 15 g/l menace de pancréatite aiguë.

• Le type III est lié à l'accumulation des IDL. C'est une maladie rare (1/10 000), causée par la présence d'une apo E anormale non reconnue par les récepteurs hépatiques B-E. TG et cholestérol sont élevés ; le sérum est opalescent. Le risque athérogène est grand chez le sujet jeune.

2 - Les hypercholestérolémies familiales : types IIa et IIb

• Le type IIa est lié à l'accumulation des LDL par défaut des récepteurs des LDL. Les LDL sont oxydées dans les cellules des parois vasculaires et captées par les récepteurs « scavengers » (épurateurs) des macrophages qui se transforment en « cellules spumeuses », base de la lésion d'athérosclérose. Seul le cholestérol est élevé ; le plasma est clair. La forme autosomique dominante est monogénique, assez fréquente à l'état hétérozygote (0,5 % de la population). Les dépôts extravasculaires de cholestérol sont : les xanthomes tendineux (talon d'Achille, doigts de la main), le xanthélasma, l'arc cornéen.

• Le type IIb (2 à 3 % de la population) est mixte, lié à l'élévation des VLDL (§ L5) et des LDL. Il est souvent associé à un trouble du métabolisme glucidique mais la cause est encore inconnue. Cholestérol, TG, apo B sont augmentés ; le sérum est opalescent.

Le transport des lipides endogènes (2)

le transport « hépatopète » du cholestérol : les HDL

Une vue générale

Le transport sanguin des TG, cholestérol estérifié (CE), cholestérol libre (C) et phospholipides (PL), est assuré par des lipoprotéines.

Les lipoprotéines sont des complexes solubles constitués de lipides hydrophobes au centre (TG et CE), de lipides amphiphiles en surface (PL et C) et d'apoprotéines. Cette architecture macromoléculaire permet le transport des lipides insolubles dans le sang (§ L1).

Le foie assure, pour une large part, la synthèse des lipoprotéines et des apoprotéines, le restant étant synthétisé par l'intestin.

Le transport sanguin des lipides endogènes comporte deux circuits opposés :
• un circuit « hépatofuge » (§ L8), transportant des TG et du cholestérol, du foie vers les tissus ; ce transport sanguin est assuré par les lipoprotéines VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) et leurs produits de transformation, IDL (*Intermediary Density Lipoprotein*) et LDL (*Low Density Lipoprotein*) ;
• un circuit « hépatopète » (§ L9) appelé transport « reverse » ou « inverse » ramenant le cholestérol excédentaire des tissus vers le foie ; cette voie de retour est assurée par les lipoprotéines HDL (*High Density Lipoprotein*).

Entre ces deux circuits, se produisent de nombreux échanges d'apoprotéines (A, C, E) et de lipides (TG, PL, CE).

LDL et HDL sont des particules très hétérogènes.

Le transport « hépatopète » du cholestérol : les HDL

La voie de retour du cholestérol excédentaire des tissus vers le foie fait intervenir plusieurs sous-classes de HDL. Nous ne retiendrons que les HDL3 et les HDL2 dont le métabolisme, très complexe, peut être divisé en 4 étapes.

• 1 - La synthèse hépatique des « pré-HDL »

Le foie produit des « pré-HDL » ou HDL natives, enveloppes constituées d'apo et de phospholipides, vides de contenu et d'aspect discoïdal, qui sont libérées par exocytose dans le sang ; l'apo 1 est l'apo majeure.

• 2 - La capture du cholestérol des tissus et la formation des HDL3

Les pré-HDL se transforment en HDL matures en captant le cholestérol (C) des tissus et des parois vasculaires ; cette capture est activée par l'apo A1 et par une protéine régulant la sortie du cholestérol des cellules. A ces HDL, s'ajoutent les fragments de surface provenant principalement de l'hydrolyse des chylomicrons (§ L3).

La *lécithine:cholestérol-acyltransférase* ou *LCAT* [E49], enzyme synthétisée par le foie, liée aux HDL et activée par l'apo A1, estérifie le cholestérol libre capturé :
C + AG (provenant des phospholipides) —> CE
Le CE migre au centre de la particule transformant progressivement les particules discoïdales en petites particules sphériques et denses, riches en CE : les HDL3.

• 3 - Le transfert du CE et la formation des HDL2

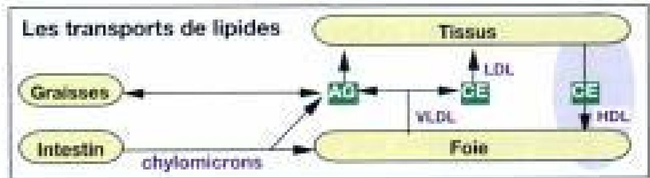
Les HDL3 se transforment en HDL2 lors des transferts du CE sur les VLDL, les IDL et les LDL :
• contre des TG par l'intermédiaire de la *CETP (cholestéryl-esters-transfer-protein)* ;
• contre des phospholipides par l'intermédiaire de la *PLTP (phospholipid-transfer-protein)*.

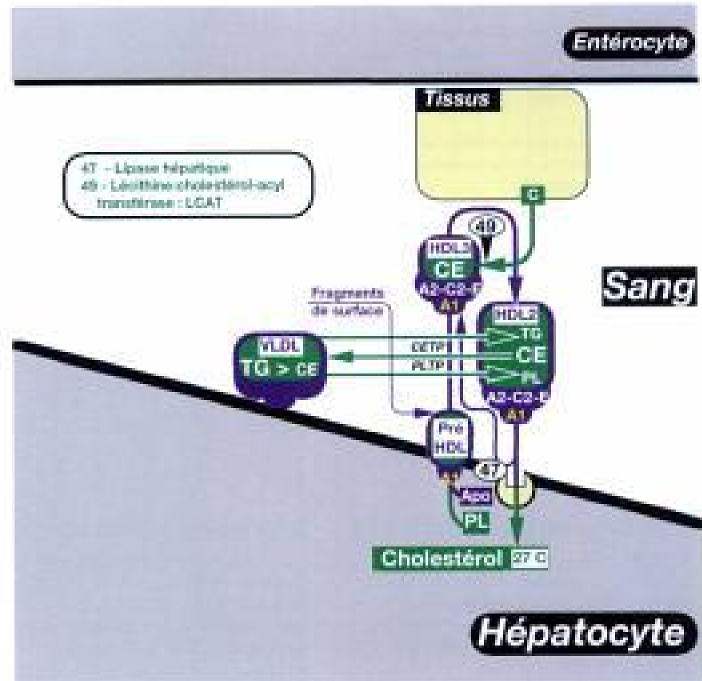
Les HDL2 sont de grosses particules pseudomicellaires, riches en TG, PL, apoprotéines et appauvries en CE.

• 4 - Le destin des HDL2 et du CE

Au niveau du foie, les HDL2 sont :
• en partie hydrolysées par la *lipase hépatique* [E47] et recyclées en HDL3 ;
• en partie captées par les récepteurs des HDL qui assurent le retour du cholestérol excédentaire des tissus vers le foie.

Dans les lysosomes des hépatocytes, les HDL sont hydrolysées. Le CE libéré est hydrolysé en C qui est éliminé soit directement par la bile, soit après transformation en acides biliaires (§ L7).





***** Anomalies des HDL

• L'athérosclérose

A l'inverse des LDL (§ L8), les HDL joueraient un rôle vasculo-protecteur : plus leur taux est faible, plus grand est le risque cardio-vasculaire. L'apo A1 est une apoprotéine « protectrice » de l'athérome, alors que l'apo B100 est l'apoprotéine majeure des lipoprotéines athérogènes, VLDL et LDL (§ L8). Une diminution de l'apo A1 est une anomalie lipidique clairement associée à une augmentation du risque coronaire.
D'autre part, parmi les HDL, la fraction HDL2 serait la plus protectrice et un taux élevé serait même un indice de longévité !

• L'obésité et le diabète de type 2

L'excès pondéral réduit le niveau des HDL, ce qui constitue un facteur de risque cardio-vasculaire. Ce phénomène est d'autant plus pathogène qu'il touche préférentiellement la fraction HDL2 à fort indice protecteur ; il apparaît lié à la fois à une baisse de synthèse et à une accélération du catabolisme des HDL. D'autre part, l'hypo-HDLémie est souvent associée à l'hypertriglycéridémie (§ L5, L8).

• Les déficits familiaux, complets en LCAT ou partiels (*fish eye disease*) sont rares. Ils se traduisent par l'absence d'estérification du cholestérol entravant le rôle épurateur des HDL. Les lipoprotéines plasmatiques présentent une structure et une composition anormales. La cornée est opaque. L'athérome coronarien est précoce.

• Certaines hypoHDLémies familiales (dont la maladie de Tangier, très rare) sont provoquées par un défaut de la protéine régulant la sortie du cholestérol des tissus. Le cholestérol estérifié s'accumule dans le foie, la rate, les nerfs, les amygdales... Le cholestérol sanguin est faible. Il se développe une neuropathie motrice et sensorielle. Ces maladies n'ont pas de traitement connu.

Le métabolisme des triglycérides dans le tissu adipeux

des AG aux TG (stockage) - des TG aux AG (lipolyse)

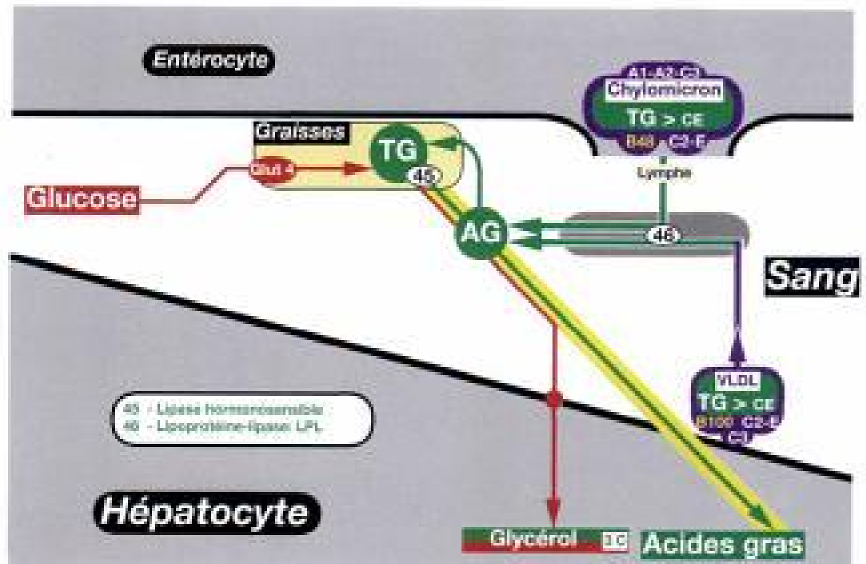
Spécificité des graisses corporelles (tissu adipeux)

Les cellules adipeuses ou adipocytes, localisés principalement dans les régions sous-cutanées et sous-péritonéales, contiennent la plus importante réserve énergétique de l'organisme, soit 12 kg en moyenne pour l'adulte. Cette réserve est constituée de triglycérides (TG).

En raison de leur hydrophobie, les TG forment de larges gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques qui n'augmentent pas l'osmolarité dans le cytosol, et dont la relative inertie chimique réduit les interférences avec d'autres constituants cellulaires.

Plusieurs facteurs nutritionnels et hormonaux régulent le métabolisme adipocytaire en agissant :
- soit sur le stockage : estérification des AG et du glycérol en TG ;
- soit sur la lipolyse : hydrolyse des TG en AG et glycérol.

La taille du pool plasmatique des AG libres (AGL), ou AG non estérifiés (AGNE), est la résultante de ces deux voies entièrement différentes. Elle exerce une influence profonde sur le métabolisme des autres tissus, principalement du foie en période de jeûne (§ L11, L12).



Le stockage adipocytaire

Origine et activation des AG

- Les AG proviennent des chylomicrons et des VLDL hydrolysés par une enzyme vasculaire, la *lipoprotéine-lipase* [E46] : 80 % des AG libérés pénètrent dans les adipocytes (§ L3, L8).
- Les AG sont activés en acyl-CoA comme dans les hépatocytes (§ L5).

Origine du glycérol-3-P

A l'inverse du foie (§ L5), le tissu adipeux ne possède pas de *glycérol-kinase* [E50] capable de phosphoryler le glycérol alimentaire en glycérol-3-P. Le glycérol-3-P ne peut provenir que du glucose :
- le glucose pénètre dans l'adipocyte par les transporteurs Glut 4 (§ G3) ;
- par la voie de la glycolyse, il conduit au PDHA (§ G4) puis le PDHA est réduit en glycérol-3-P.

Les réactions d'estérification sont semblables à celles décrites dans le foie (§ L5) : 3 acyl-CoA estérifient les trois fonctions alcool du glycérol-3-P pour former un triglycéride.

La régulation du stockage

- En période alimentaire, l'apport en nutriments et l'hyperinsulinémie active les réactions d'estérification. L'insuline, par l'intermédiaire de ses récepteurs (§ E8) :
- induit la synthèse de la *lipoprotéine-lipase* ou *LPL* [E46] et donc la disponibilité en AG à partir des chylomicrons et des VLDL ;
- active les transporteurs Glut 4 (§ G3) pour le transport du glucose dans les adipocytes, et la glycolyse pour la synthèse du glycérol-3-P.
- En situation de jeûne, ces effets sont inhibés.

La lipolyse adipocytaire

En situation de jeûne, la lipolyse adipocytaire a pour fonction de libérer les AG des TG. Elle a lieu lorsque le taux des AG circulants diminue, principalement en période de jeûne, lors de l'exercice physique prolongé ou pour la défense contre le froid, situations métaboliques où la sécrétion des hormones lipolytiques est stimulée.

La lipolyse adipocytaire est catalysée :
- par la *lipase hormono-sensible* [E45] qui initialise l'hydrolyse des TG en détachant le premier AG et formant un diglycéride (DG) : TG —> AG + DG
- l'hydrolyse se poursuit par une *diglycéride-lipase*, libérant un MG (monoglycéride) : DG —> AG + MG ;
- puis une *monoglycéride-lipase* libère le troisième AG et le glycérol : MG —> AG + glycérol.

Les AG libérés passent dans le sang, sont transportés liés à l'albumine vers les tissus où ils sont oxydés (§ L11) à des fins énergétiques, à l'exception des cellules glucodépendantes et du cerveau. Le foie, seul, convertit le flux important des AG en corps cétoniques, *via* l'acétyl-CoA (§ L11, L12).

Le glycérol libéré, non utilisable *in situ* par l'absence de *glycérol-kinase*, est capté par le foie qui le transforme en glucose par la voie de la néoglucogenèse, via le PDHA (§ G10).

La régulation de la lipolyse

La régulation est assurée par la *lipase hormono-sensible* [E45]. Cette enzyme est régulée par phosphorylation/déphosphorylation.

- En situation de jeûne, de stress et en exercice physique prolongé, l'élévation des hormones lipolytiques, comme les catécholamines et le cortisol, augmente le taux d'AMPc intracytosolique (§ E10), entraînant une cascade de réactions de phosphorylation aboutissant à la forme phosphorylée active de l'enzyme.
- En période alimentaire, les taux d'insuline élevés inhibent l'enzyme en transformant la forme phosphorylée en forme déphosphorylée inactive.

Bilan énergétique

Le stockage des AG sous forme de TG a un coût : 3 ATP pour activer 3 AG en 3 acyl-CoA, aptes à estérifier le glycérol-3-P.

Inversement, la lipolyse adipocytaire produit des TG sans consommation d'énergie et chaque AG libéré produit de grandes quantités d'ATP (§ E7).

***** Anomalies du métabolisme des TG

- 1 - Un excès d'apport calorique par rapport aux dépenses conduit à une augmentation de la masse adipeuse : l'obésité (§ E9). Cette affection, qui touche 10 à 30 % de la population dans les pays industrialisés, est le résultat de facteurs environnementaux et probablement génétiques.
- 2 - Au cours des agressions et stress, chocs traumatiques, brûlures, infections graves, interventions chirurgicales etc., l'élévation des hormones lipolytiques (§ E10) entraîne une activation de la *lipase hormono-sensible* [E45] et en conséquence une augmentation de la lipolyse.
- 3 - Au cours du diabète, la carence absolue ou relative en insuline entraîne la lipolyse adipocytaire, pouvant aboutir à un état de « cétose » (§ L12).
- 4 - Une diminution de la lipolyse s'observerait dans certaines formes d'obésité où le récepteur β-3-adrénergique des hormones lipolytiques serait anormal.

L'oxydation des acides gras

des acides gras aux acétyl-CoA



Voie la plus énergétique pour la plupart des cellules,

l'oxydation des acides gras (AG) a lieu dans les mitochondries et conduit à la formation d'acétyl-CoA et de coenzymes réduits NADH,H+ et FADH2. Seuls, le cerveau et les cellules glucodépendantes comme les GR ne peuvent utiliser les acides gras.

Cette voie est très active en période de jeûne, lorsque la lipolyse du tissu adipeux est intense et libère de grandes quantités d'AG libres dans le sang (§ L10). Transportés sous forme liée à l'albumine, les AG sont captés par les tissus selon leur concentration. Leur passage dans la mitochondrie est un élément régulateur essentiel :

- ils doivent être activés en acyl-CoA ;
- les acyl-CoA à longue chaîne > 12C, qui sont les plus nombreux, nécessitent un système enzymatique de transport carnitine-dépendant, alors que les acyl-CoA à chaîne courte et moyenne <12C pénètrent facilement dans la mitochondrie par simple diffusion.

Pour les AG à très longue chaine >16C, il existe une oxydation initiale dans les peroxysomes ; ces AG raccourcis de 12 à 14C poursuivent alors leur oxydation dans les mitochondries.

L'activation des AG et leur transport mitochondrial

• 1 - Les AG sont activés en acyl-CoA par diverses acyl-CoA synthétases [E52] variant selon la longueur de la chaîne, longue >12C ; moyenne C8 à C12 ; courte C4 à C6. Cette réaction est très endergonique : elle consomme « deux liaisons riches en énergie » car l'ATP est dégradé, non pas en ADP, mais en AMP et PPi ; l'hydrolyse du PPi rend la réaction irréversible (§ L5).

• 2 - Le transport mitochondrial des acyl-CoA à longue chaîne > 12C s'effectue par l'intermédiaire de la carnitine (§ P5) et implique 3 enzymes :

- la carnitine-palmityl-CoA-transférase I [E53] assure le transport de acyl-CoA dans la membrane externe de la mitochondrie ; c'est l'étape régulatrice : carnitine + acyl-CoA —> acyl-carnitine + CoA
- la carnitine-palmityl-CoA-translocase [E54] assure le transport de l'acyl-carnitine dans la membrane interne ;
- la carnitine-palmityl-CoA-transférase II [E55] libère l'acyl-CoA et la carnitine dans la matrice de la mitochondrie : acyl-carnitine + CoA —> carnitine + acyl-CoA.

La β-oxydation : l'hélice de Lynen

L'oxydation des AG se situe sur le carbone β ou carbone 3 de l'AG ; l'α- et l'ω-oxydation sont des voies mineures. La β-oxydation se compose d'un cycle de 4 réactions qui raccourcit l'acyl-CoA de 2C et libère un acétyl-CoA :

• 1 - première oxydation d'un acyl-CoA à nC par diverses acyl-CoA-déshydrogénases [E56] produisant un dérivé insaturé, l'énoyl-CoA, et un FADH2 (§ P5) ;

• 2 - hydratation de la double liaison par l'énoyl-CoA-hydratase ou crotonase [E57] produisant le β-OH-acyl-CoA ;

• 3 - deuxième oxydation par la β-OH-acyl-CoA-déshydrogénase [E58] qui produit un β-cétoacyl-CoA et un NADH,H+ (§ P5).

• 4 - clivage du β-cétoacyl-CoA, après le carbone β, par la cétothiolase [E59] qui libère l'acyl-CoA raccourci (n-2) et un acétyl-CoA.

Ce cycle se répète n fois, décrivant une hélice, l'hélice de Lynen, libérant à chaque fois un acétyl-CoA et un acyl-CoA raccourci de 2C : acyl-CoA n-4C, n-6C, n-8C..., qui subira autant de cycles qu'il y a de paires de carbone restantes.

Les rares AG à nombre impair de C sont oxydés par les mêmes enzymes, jusqu'à la formation du résidu restant à 3C, le propionyl-CoA, qui est dégradé dans le cycle de Krebs, via le succinyl-CoA (§ E2).

Le bilan énergétique

Chaque cycle d'oxydation libère une grande quantité d'énergie potentielle : 1 acétyl-CoA + 1 FADH2 + 1 NADH,H+.

Ainsi, une molécule de palmitate à 16C oxydée en 7 cycles produit : 8 acétyl-CoA + 7 FADH2 + 7 NADH,H+.

Les acétyl-CoA sont oxydés par le cycle de Krebs (§ E3) et les coenzymes réduits par la chaîne respiratoire (§ E5) :

- directement pour le NADH,H+ qui est le substrat du complexe I ;
- indirectement pour le FADH2 dont les équivalents réduits sont transportés par une protéine de transfert, l'ETF (*Electron Transfer Flavoprotein*), sous forme ETFH2.

La régulation hépatique de l'oxydation des AG

L'oxydation des AG est activée dès leur entrée dans la mitochondrie par le taux faible de malonyl-CoA qui n'inhibe plus la carnitine-palmityl-CoA-transférase I [E53]. Cette activation en période de jeûne, lorsque la lipolyse adipocytaire est intense, implique parallèlement l'inhibition de la synthèse hépatique des AG (§ L13).

***** Anomalies de l'oxydation des AG

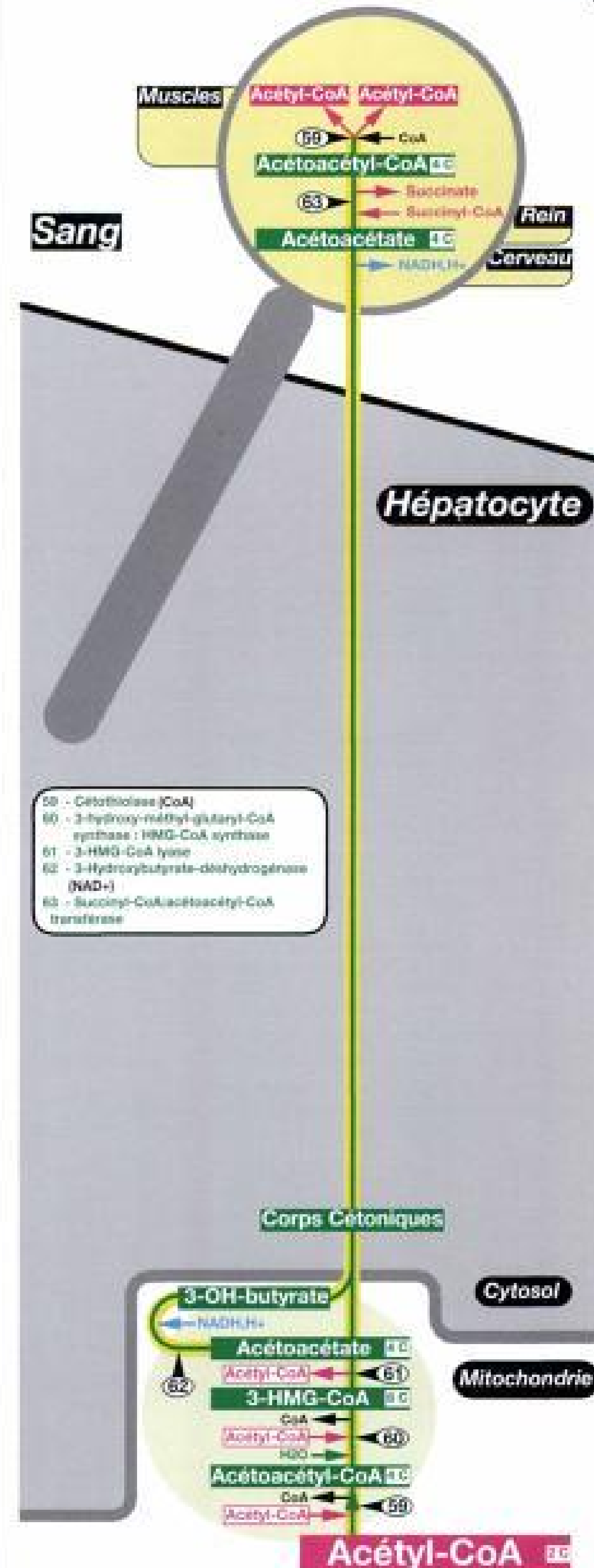
• L'oxydation des AG s'intensifie lorsque la lipolyse adipocytaire augmente (§ L10). En dehors du jeûne, l'obésité et les diabètes sucrés en sont la cause la plus fréquente (§ E9).

• L'oxydation des AG est inhibée dans diverses situations :

- dans l'hypoxie, le relais par la glycolyse anaérobie (§ G11) est limité, conduisant à des situations pathologiques pour les muscles soumis à un travail constant, tels que le myocarde et les muscles respiratoires ;
- les déficits héréditaires en carnitine, enzymes du transport et de l'oxydation des AG, coenzyme FAD, réduisent la capacité énergétique des tissus, provoquant des anomalies graves, telles que les cardiopathies et myopathies métaboliques, et entraînent une accumulation des TG dans le foie, cause de la stéatose hépatique (§ L5). Les déficits complets se révèlent dès la période néonatale par une grande détresse neurologique avec défaillance multiviscérale, conséquence du déficit énergétique, une hypoglycémie sans cétose et une hyperlactacidémie. Le traitement consiste à éviter le jeûne, à renforcer l'apport en glucides, à supplémenter le régime en carnitine et en riboflavine, et à apporter des TG à chaîne moyenne (TCM) lorsqu'on soupçonne un déficit des acyl-CoA déshydrogénases à chaîne longue.

Les corps cétoniques

Cétogenèse - Cétolyse



Une vue générale

On regroupe sous le nom de « corps cétoniques » des petites molécules très diffusibles dans le sang et les tissus périphériques, véritables « lipides hydrosolubles » :

- l'acétoacétate (§ L0) ;
- le 3-hydroxybutyrate (§ L0) ;
- l'acétone, CH3-CO-CH3, est normalement d'importance secondaire.

• La synthèse des CC ou cétogenèse a lieu exclusivement dans les mitochondries hépatiques. Elle est très active en situation de jeûne lorsque les acétyl-CoA sont produits en abondance :

- par l'oxydation des AG issus de la lipolyse adipocytaire (§ L10, L11) ;
- par la dégradation des acides aminés cétogènes (§ P10).

• L'utilisation des CC ou cétolyse a lieu dans les mitochondries des tissus périphériques qui les utilisent comme carburants relais du glucose.

La cétogenèse hépatique et sa régulation

A partir des acétyl-CoA, 4 réactions permettent la synthèse des CC :

• 1 - Synthèse de l'acétoacétyl-CoA par condensation de 2 molécules d'acétyl-CoA sous l'action de l'isoenzyme mitochondriale de la cétothiolase [E59] ; l'enzyme est réversible.

• 2. - Synthèse de l'HMG-CoA (*hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA*) par condensation d'un troisième acétyl-CoA à l'acétoacétyl-CoA sous l'action de l'HMG-CoA synthase [E60].

• 3 - Synthèse du premier CC, l'acétoacétate, par clivage de l'HMG-CoA par l'HMG-CoA lyase [E61].

• 4 - Synthèse du deuxième CC, le 3-hydroxybutyrate, catalysée par la 3-hydroxybutyrate-déshydrogénase [E62] ; l'enzyme est réversible. L'équilibre entre les deux CC est contrôlé par le rapport NAD+/ NADH,H+, c'est-à-dire, l'état d'oxydoréduction de la cellule.

L'acétone est formé par décarboxylation spontanée (non enzymatique) de l'acétoacétate en excès ; très volatil, il est éliminé par la respiration.

La cétogenèse est régulée par le rapport insuline/glucagon. La baisse de ce rapport favorise plusieurs facteurs cétogènes :

- l'apport considérable d'AG au foie, consécutif à l'intensité de la lipolyse adipocytaire (§ L10) ;
- l'entrée facilitée de ces AG sous forme d'acyl-CoA dans la mitochondrie ;
- le flux d'acétyl-CoA produit par leur oxydation, qui induit l'HMG-CoA synthase [E60].

La cétolyse extrahépatique

Le foie synthétise les CC mais ne les utilise pas. Les CC diffusent dans le sang vers les tissus périphériques qui les catabolisent en acétyl-CoA, dans les mitochondries, par 2 réactions :

• 1 - activation de l'acétoacétate en acétoacétyl-CoA, en présence de succinyl-CoA, par la succinyl-CoA:acétoacétyl-CoA transférase [E63] : acétoacétate + succinyl-CoA —> acétoacétyl-CoA + succinate

• 2 - clivage de l'acétoacétyl-CoA en 2 acétyl-CoA par réversibilité de la cétothiolase [E59].

Les acétyl-CoA sont oxydés par le cycle de Krebs (§ E2) à des fins énergétiques dans les muscles, les reins, le cerveau après adaptation... (sauf les GR dépourvus de mitochondries) :

- lorsque les taux sont peu importants (jeûne court), le muscle oxyde l'essentiel des CC. Une très faible part est éliminée dans les urines;
- inversement, lorsque le jeûne se prolonge, la concentration des CC augmente progressivement et atteint le seuil permettant leur utilisation par le cerveau. Ils permettent d'épargner le glucose nécessaire aux cellules glucodépendantes. Leur élimination urinaire augmente sensiblement.

Le bilan énergétique

La cétogenèse ne consomme pas d'ATP. Elle utilise le NADH,H+ apporté par l'oxydation des AG, très active en période de jeûne (§ L11).

La cétolyse produit de nombreuses molécules d'acétyl-CoA, conduisant à la production d'ATP par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire (§ E2, E7).





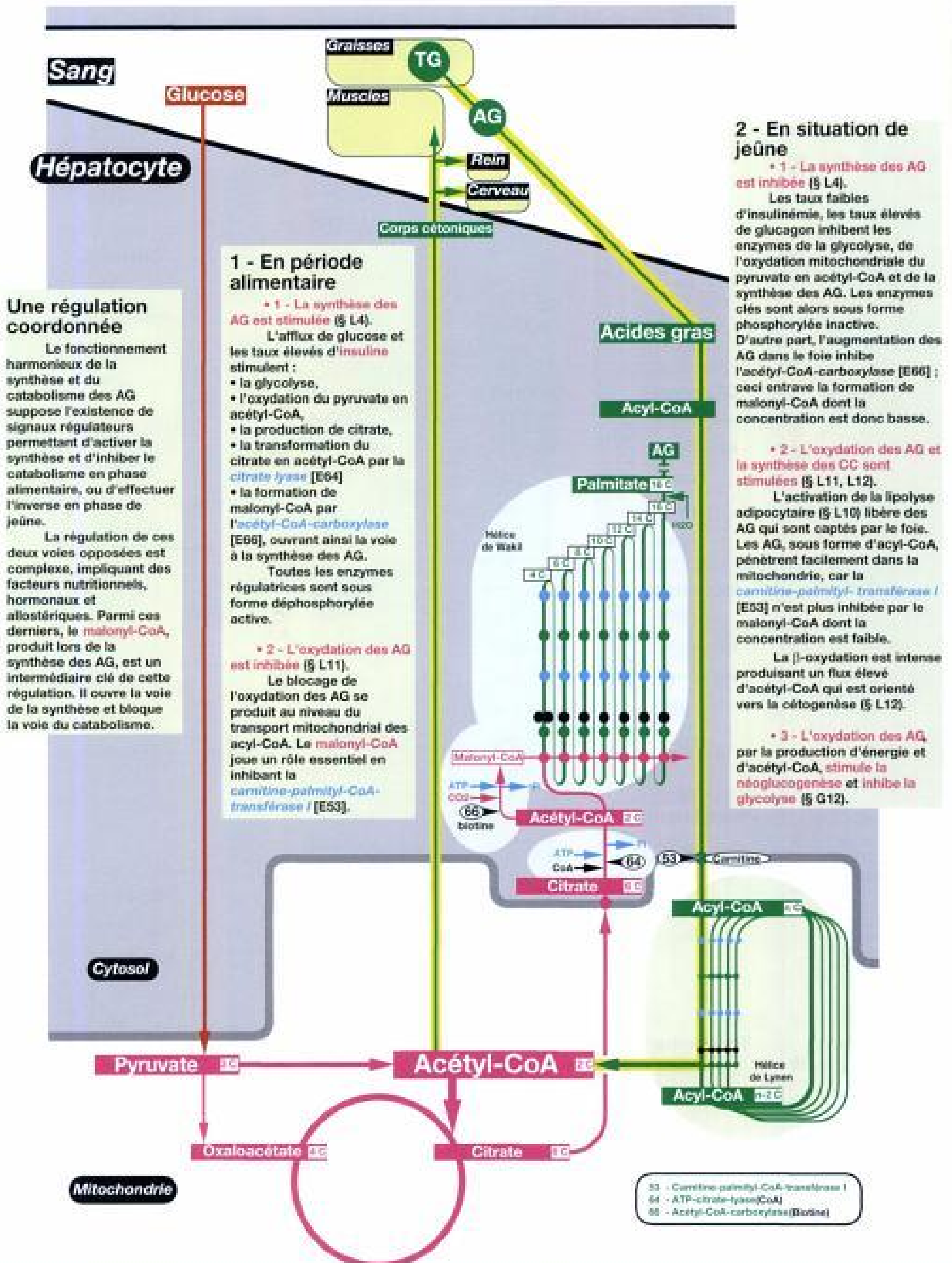
***** Anomalies du métabolisme des CC

Une accumulation de CC dans le sang réalise une « cétose ».

- En dehors du jeûne, l'absorption excessive d'alcool et le diabète sucré « décompensé » (§ L10, L11) en sont les causes les plus fréquentes : l'excès d'acétyl-CoA, qui ne peut entrer dans le cycle de Krebs, est détourné vers la synthèse des CC.
- Très rares, les déficits en enzymes de la cétolyse sont responsables de troubles neurologogiques. Il faut éviter le jeûne et apporter du glucose lors des épisodes aigus.

Une insuffisance en CC s'observe au cours des déficits congénitaux en enzymes de l'oxydation des AG (§ L11) ou en HMG-CoA synthase [E60] responsables de l'« hypocétonémie de jeûne ».

La régulation du métabolisme des acides gras dans le foie



Une régulation coordonnée

Le fonctionnement harmonieux de la synthèse et du catabolisme des AG suppose l'existence de signaux régulateurs permettant d'activer la synthèse et d'inhiber le catabolisme en phase alimentaire, ou d'effectuer l'inverse en phase de jeûne.

La régulation de ces deux voies opposées est complexe, impliquant des facteurs nutritionnels, hormonaux et allostériques. Parmi ces derniers, le malonyl-CoA, produit lors de la synthèse des AG, est un intermédiaire clé de cette régulation. Il ouvre la voie de la synthèse et bloque la voie du catabolisme.

1 - En période alimentaire

• 1 - La synthèse des AG est stimulée (§ L4).

L'afflux de glucose et les taux élevés d'insuline stimulent :

- la glycolyse,
- l'oxydation du pyruvate en acétyl-CoA,
- la production de citrate,
- la transformation du citrate en acétyl-CoA par la citrate lyase [E64]
- la formation de malonyl-CoA par l'acétyl-CoA-carboxylase [E66], ouvrant ainsi la voie à la synthèse des AG.

Toutes les enzymes régulatrices sont sous forme déphosphorylée active.

• 2 - L'oxydation des AG est inhibée (§ L11).

Le blocage de l'oxydation des AG se produit au niveau du transport mitochondrial des acyl-CoA. Le malonyl-CoA joue un rôle essentiel en inhibant la carnitine-palmityl-CoA-transférase I [E53].

2 - En situation de jeûne

• 1 - La synthèse des AG est inhibée (§ L4).

Les taux faibles d'insulinémie, les taux élevés de glucagon inhibent les enzymes de la glycolyse, de l'oxydation mitochondriale du pyruvate en acétyl-CoA et de la synthèse des AG. Les enzymes clés sont alors sous forme phosphorylée inactive. D'autre part, l'augmentation des AG dans le foie inhibe l'acétyl-CoA-carboxylase [E66] ; ceci entrave la formation de malonyl-CoA dont la concentration est donc basse.

• 2 - L'oxydation des AG et la synthèse des CC sont stimulées (§ L11, L12).

L'activation de la lipolyse adipocytaire (§ L10) libère des AG qui sont captés par le foie. Les AG, sous forme d'acyl-CoA, pénètrent facilement dans la mitochondrie, car la carnitine-palmityl- transférase I [E53] n'est plus inhibée par le malonyl-CoA dont la concentration est faible.

La β-oxydation est intense produisant un flux élevé d'acétyl-CoA qui est orienté vers la cétogenèse (§ L12).

• 3 - L'oxydation des AG, par la production d'énergie et d'acétyl-CoA, stimule la néoglucogenèse et inhibe la glycolyse (§ G12).

Le rappel de quelques formules

NB : page 66 définitions abréviations

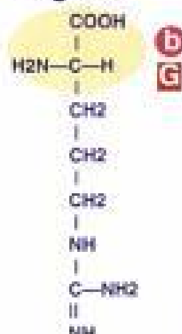
Les 20 acides aminés (AA) protéinogènes

a AA acide
b AA basique
S AA soufré
R AA à chaîne ramifiée
G AA glucoformateur
C AA cétogène
★ AA essentiel

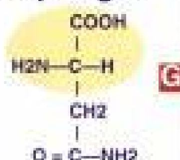
Alanine



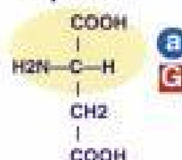
Arginine



Asparagine



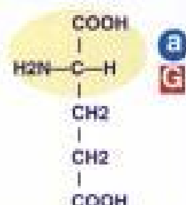
Aspartate



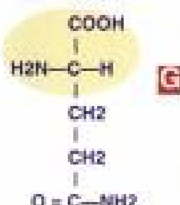
Cystéine



Glutamate

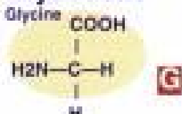


Glutamine

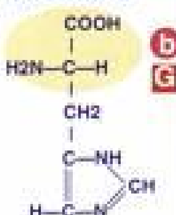


Glycocolle

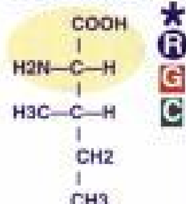
Glycine



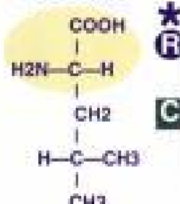
Histidine



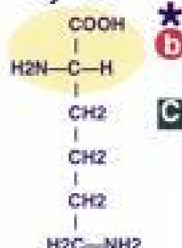
Isoleucine



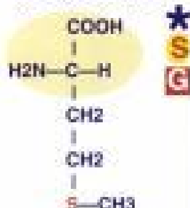
Leucine



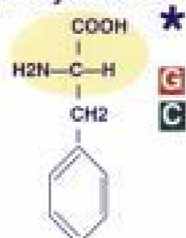
Lysine



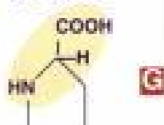
Méthionine



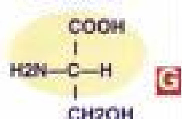
Phénylalanine



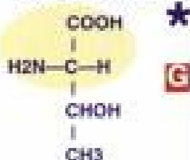
Proline



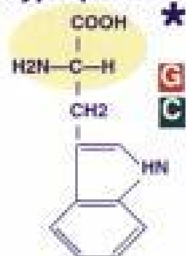
Sérine



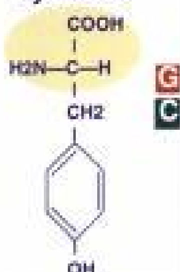
Thréonine



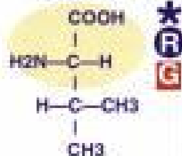
Tryptophane



Tyrosine

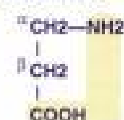


Valine

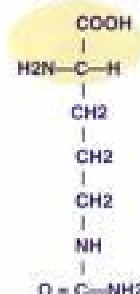


Quelques AA non protéinogènes

β-Alanine

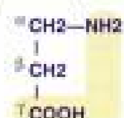


Citrulline

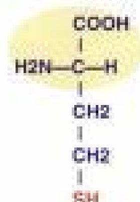


GABA

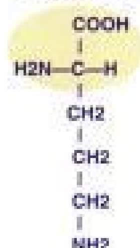
Acide γ-amino-butyrique



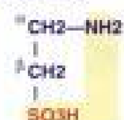
Homocystéine



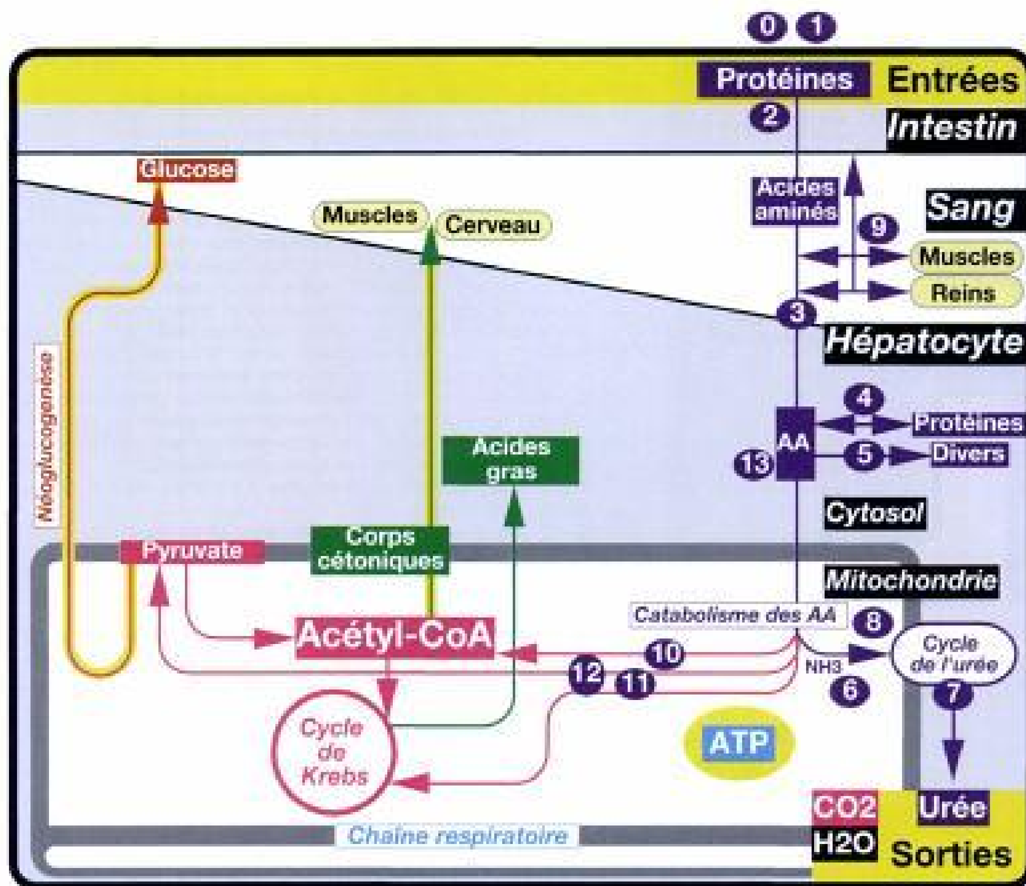
Ornithine



Taurine



Un résumé du métabolisme protéique



Caractères et rôle des protéines

Les protéines sont composées de 20 acides aminés (§ P0) unis entre eux par des liaisons peptidiques. L'ordre des acides aminés détermine à la fois la structure et la fonction d'une protéine. Cet ordre est la traduction, à partir du code génétique, du message inscrit dans la séquence des nucléotides de l'ADN qui orchestre ainsi les synthèses cellulaires.

Les protéines remplissent dans la cellule des fonctions extrêmement variées. Certaines protéines ont un rôle structural. Ainsi, le collagène de la peau et des os assure la solidité de ces tissus. D'autres protéines permettent de véhiculer diverses molécules, soit dans le sang, comme l'albumine qui transporte les acides gras, soit au travers des membranes cellulaires comme les transporteurs de glucose. Certaines hormones telles que l'insuline ou le glucagon, leurs récepteurs membranaires, les anticorps qui participent à la défense immunitaire sont également des protéines. Enfin, dans toutes les cellules, les réactions chimiques sont catalysées par une variété infinie de protéines : les enzymes.

La plupart de ces fonctions reposent sur la capacité qu'ont les protéines à reconnaître spécifiquement d'autres molécules (l'antigène à détruire, l'hormone à reconnaître, les molécules à transporter ou à faire interagir...). Cette reconnaissance est permise par un jeu de complémentarité des formes. En effet, les chaînes latérales des acides aminés constituant les protéines imposent à ces dernières une structure tridimensionnelle, ménageant à leur surface des sites dans lesquels peuvent s'insérer d'autres molécules, à l'image d'une clé dans une serrure. Les protéines enzymatiques possèdent ainsi des sites de catalyse et des sites de régulation.

Spécificité du métabolisme protéique

A la différence des nutriments glucidiques et lipidiques dont le métabolisme intestinal (§ G2, L2) aboutit à un nombre restreint de composés, les protéines alimentaires après digestion intraluminale et entérocytaire (§ P2) conduisent à la libération de 20 acides aminés. Source majeure d'azote de l'organisme, les acides aminés (AA) sont transportés aux tissus par le sang (§ P3).

Alors que les glucides sont stockés sous forme de glycogène et les lipides sous forme de triglycérides, l'apport alimentaire d'AA n'assure que le « renouvellement » des protéines de l'organisme (§ P4) et la synthèse des molécules azotées indispensables (§ P5). Les AA en excès sont donc éliminés :

- les fonctions azotées sous forme d'urée synthétisée par le foie et d'ions ammonium NH_4^+ formés dans les reins (P7, P8) ;
- les « squelettes carbonés » rejoignent les voies du catabolisme énergétique, comme la glutamine dans les entérocytes (§ P9), ou sont transformés en AG (§ P12).

En situation de jeûne, l'organisme dégrade ses protéines, protéines musculaires principalement, pour utiliser les AA libérés à la synthèse de corps cétoniques et de glucose. Ce destin conduit à classer les AA en AA cétogènes (§ P10) et AA glucoformateurs (§ P11).

La fonction NH_2 des AA est, dans certains cas, échangeable, conduisant à la synthèse d'AA « non essentiels » (§ P13).



La connaissance des bases biochimiques du métabolisme des acides aminés permet de comprendre le mécanisme de maladies comme les hyperammoniémies primaires et secondaires, les aminoacidopathies et les acidémies organiques.

Hidden page

Le transport sanguin et cellulaire des acides aminés

Le transport sanguin des AA

Les acides aminés (AA) sont de petites molécules, dont le PM est compris entre 75 pour le glycocolle et 204 pour le tryptophane. Hydrosolubles pour la plupart, les AA circulent sous forme libre dans le sang et le milieu extracellulaire. Ils constituent le pool extracellulaire des AA, reflet de l'apport alimentaire et des métabolismes cellulaires: intestinal, hépatique, musculaire, rénal... Ce pool est constitué :

• des 20 AA composant les protéines (§ P0). On distingue :
- les AA acides : acide aspartique ou aspartate (Asp) et acide glutamique ou glutamate (Glu) ;
- les AA basiques : arginine (Arg), histidine (His), lysine (Lys) ;
- les AA neutres : alanine (Ala), asparagine (Asn), cystéine (Cys), glutamine (Gln), glycocolle ou glycine (Gly), méthionine (Met), phénylalanine (Phe), proline (Pro), sérine (Ser), thréonine (Thr), tryptophane (Trp), tyrosine (Tyr) ;
- les AA à chaîne ramifiée, appelés « AA ramifiés» : isoleucine (Ile), leucine (Leu), valine (Val) ;

• d'AA issus du métabolisme intermédiaire tels que la citrulline (Cit), l'ornithine (Orn), l'homocystéine (Hcy), la taurine (Tau)...

La glutamine et l'alanine, en raison de leur production musculaire importante (§ P9), représentent environ 45 % des AA totaux plasmatiques (glutamine 2/3, alanine 1/3).

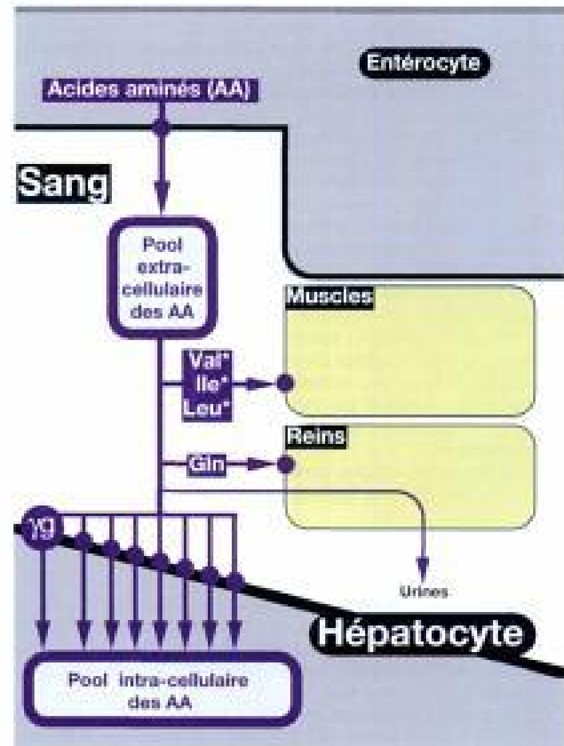
La distribution tissulaire des AA

Les trois quarts des AA sont captés par le foie et le restant par les tissus extra-hépatiques, en fontion de leurs besoins propres pour la synthèse protéique et le métabolisme cellulaire.

Le foie (§ P6) est le tissu principal du catabolisme azoté des AA à l'exception des AA ramifiés.

Le muscle (§ P9) capte principalement les AA ramifiés, Val, Ile, Leu, pour l'édification de ses protéines. Ces AA représentent environ 25 % des AA totaux des protéines musculaires.

Le rein (§ P9) métabolise activement la glutamine pour le maintien de l'équilibre acido-basique. Il réabsorbe, à l'aide de transporteurs spécifiques semblables à ceux de la bordure en brosse intestinale (§ P3), 90 % des AA filtrés et en élimine 10 % dans les urines : une faible aminoacidurie est donc physiologique. L'azote des AA représente 4,5 à 6 % de l'azote urinaire total.



Le transport cellulaire des AA

Il existe de nombreux systèmes de transport membranaire spécifiques, Na+ dépendants ou Na+ indépendants, et un système plus général impliquant le glutathion.

En période alimentaire, l'insuline active l'entrée des AA dans les cellules.

• 1 - Les systèmes de transport spécifiques

Les systèmes de transport spécifiques pour les différents groupes d'AA fonctionnent, pour la plupart, par co-transport avec l'ion sodium (Na+) :

• système A pour Ala, Ser, Gly et AA aromatiques, Phe,Tyr, Trp ;
• système ASC, transporteur ubiquitaire des petits AA neutres : Ala, Ser, Cys ;
• système B+ pour le transport des AA basiques : Arg, Lys, Orn ;
• système N, spécifique des hépatocytes, pour les AA neutres riches en azote : glutamine principalement, asparagine, histidine ;
• système X- pour les AA acides : glutamate et aspartate ;
• système L, le seul Na+ indépendant, pour la leucine et les deux autres AA ramifiés, isoleucine et valine.

• 2 - Le cycle γ-glutamyl (γg), système général de transport

• les AA réagissent à la surface de la cellule avec le glutathion (§ P5) pour fixer le groupement γ-glutamyl, sous l'action d'une enzyme membranaire, la γ-glutamyl-transpeptidase (γ-GT) :

AA + glutathion —> γ-glutamyl-AA + cystéinyl-glycocolle

• le γ-glutamyl-AA franchit la membrane cellulaire ;
• l'AA est libéré dans le cytosol: γ-glutamyl-AA —> glutamate + AA

A partir du glutamate, le cycle se poursuit pour régénérer le glutathion utilisé pour le transport de l'AA :

• glutamate + cystéine + ATP —> γ-glutamyl-cystéine
• puis, la glutathion synthétase, en présence de glycocolle, régénère le γ-glutamyl-cystéinyl-glycocolle ou glutathion.

Les AA les plus actifs pour fixer le groupement γ-glutamyl sont la glutamine, la méthionine et divers AA neutres.

Le transport intracellulaire des AA

Les AA circulent librement dans le cytosol, mais ils nécessitent des systèmes de transport pour franchir les membranes des organites intracellulaires comme la mitochondrie (§ E12) ou le lysosome.



***** Anomalies du transport des AA

• L'intolérance aux protéines lysinuriques est due à un déficit du transporteur spécifique des acides aminés dibasiques (Lys, Arg, Orn) situé sur la membrane basolatérale des cellules épithéliales tubulaires rénales et intestinales (§ P2). L'élimination urinaire de la lysine, acide aminé indispensable provenant des protéines endogènes, est massive. Cette carence provoque une maltrutrition protéique, responsable du retard de croissance, de l'ostéoporose, de l'hypotonie musculaire, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie.

• La cystinose est une maladie plus rare. Elle est due à un défaut du système de transport de la cystine qui reste stockée dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial et rénales principalement. Les malades meurent d'insuffisance rénale aiguë.

• Le syndrome du triple H, qui associe une hyperammoniémie, une hyperornithinémie et une homocitrullinémie, est provoqué par le défaut qualitatif et/ou quantitatif en transporteurs de l'ornithine et de la citrulline dans la mitochondrie hépatique. La maladie est très grave, débute dès la période néonatale et doit être rapprochée des hyperammoniémies primitives par déficit en enzymes du cycle de l'urée (§ P8).

La protéosynthèse et la protéolyse

Le renouvellement ou « *turn-over* » protéique

A l'inverse des glucides et des AG qui peuvent être stockés sous forme de glycogène ou de TG, les protéines de l'organisme sont simultanément synthétisées (protéosynthèse) et détruites (protéolyse), réalisant un renouvellement protéique permanent appelé « turn-over protéique » d'environ 200 à 300 g/jour. Les protéines musculaires constituent, de fait, par leur masse, la réserve d'azote de l'organisme.

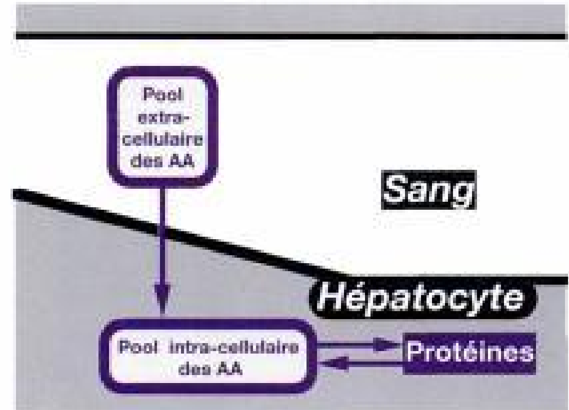
L'équilibre entre protéosynthèse et protéolyse est responsable de la conservation de la masse protéique. Les apports protéiques compensant les pertes d'acides aminés, la différence entre apports et pertes constitue le bilan protéique (ou bilan azoté) :

- une synthèse supérieure à la protéolyse conduit à un gain protéique net : le bilan azoté est positif ;
- inversement, une dégradation supérieure à la protéosynthèse conduit à une perte protéique : le bilan azoté est négatif.

Il existe environ 10 000 protéines différentes dans leurs structures et leurs fonctions. Ces protéines participent de façon très variable au renouvellement protéique global. Cette participation dépend des tissus et des protéines. Foie, muscle, intestin et peau sont des tissus où le turn-over est intense.

Le foie est le site le plus important pour la synthèse et la dégradation des protéines plasmatiques comme l'albumine, l'apo B100 ou des protéines de transport spécifique telles que la *RBP (Retinol Binding Protein)* ou la *CBG (Cortisol Binding Globulin)*. Il s'agit presque toujours de glycoprotéines (à l'exception de l'albumine et de la préalbumine). Les protéines sont sécrétées par exocytose. Le foie est ensuite capable de reconnaître et de capter les protéines âgées par endocytose puis de les cataboliser en AA.

Les protéines ont des durées de vie très variables ; la totalité du stock hépatique de l'apo B100 (§ L5) est renouvelée 3 fois par jour.



1 - La protéosynthèse

La protéosynthèse implique la présence des 20 acides aminés « protéinogènes » : Ala, Arg, Asp, Asn, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val. Ces AA proviennent des protéines alimentaires ou de la protéolyse intracellulaire. L'absence ou la faible disponibilité d'un seul acide aminé suffit à ralentir, voire à bloquer les mécanismes de synthèse.

La synthèse protéique consiste à traduire une information contenue dans le patrimoine génétique, l'ADN, en une séquence d'AA correspondant à une protéine donnée. C'est la voie métabolique la plus complexe et la plus coûteuse en énergie. Près de 300 macromolécules différentes doivent coopérer pour synthétiser une chaîne polypeptidique, et l'énergie nécessaire peut représenter jusqu'à 90 % de l'énergie chimique utilisée par une cellule pour la totalité de ses réactions de synthèse. La formation d'une liaison peptidique consomme 6 liaisons riches en énergie sous forme d'ATP et de GTP. Malgré cette grande complexité, les protéines sont fabriquées à des vitesses élevées et avec un pourcentage d'erreur très faible. Le processus se déroule, en de nombreuses étapes, dans les ribosomes du réticulum endoplasmique.

Des modifications post-traductionnelles dans l'appareil de Golgi concernent :

- la glycosylation (fixation enzymatique de chaînes oligosaccharidiques) pour les glycoprotéines. Les glycoprotéines les plus typiques, celles du sang, ont jusqu'à 15 % de glucides ;
- l'acquisition de signaux d'adressage si la protéine appartient à un organite intracellulaire tel que mitochondrie, peroxysome...

2 - La protéolyse

La dégradation des protéines intracellulaires est une voie métabolique majeure, car les AA libérés seront utilisés pour la synthèse de nouvelles protéines, de molécules azotées non protéiques (§ P5), d'AA non essentiels (§ P13) et de molécules non azotées comme les corps cétoniques (§ P10) et le glucose (§ P11) en situation de jeûne. Enfin, les AA libérés représentent des substrats oxydables par les mitochondries pour la production d'énergie.

Même si les mécanismes intimes ne sont pas entièrement élucidés, la protéolyse comprend deux voies, lysosomale et cytosolique :

- la voie lysosomale est très active dans le foie, tissu riche en lysosomes, sur les protéines à demi-vie longue. Les protéines sont incorporées dans un lysosome et subissent l'action de protéases ou cathepsines, actives en milieu acide, qui les dégradent en AA. Ce processus nécessite de l'énergie sous forme d'ATP ;
- la voie cytosolique serait plus active dans le muscle, sur les protéines à demi-vie courte et sur les protéines anormales. Cette voie fonctionne avec un protéasome, volumineux complexe enzymatique, qui « digère » la protéine en AA, lorsque celle-ci est marquée par un peptide, l'ubiquitine. Cette voie ubiquitine-dépendante consomme également de l'ATP.

La régulation du métabolisme protéique

- En période alimentaire

La protéosynthèse domine sous l'influence des AA exogènes et de l'insuline. Certains AA (leucine, glutamate, glutamine), en stimulant la protéosynthèse, freinent la protéolyse.

- En période de jeûne

La protéolyse domine en l'absence d'AA exogènes et de stimulation anabolique par l'insuline. Cortisol et adrénaline ont des effets cataboliques. Dans cette situation métabolique, les corps cétoniques (§ L12) libérés par le foie auraient pour effet de limiter la protéolyse musculaire.



***** Anomalies de la protéosynthèse

1 - Les anomalies secondaires consistent en des anomalies quantitatives.
Un déficit de la protéosynthèse se produit en cas d'apport alimentaire protéique insuffisant, entraînant une dénutrition protéique (kwashiorkor). Généralement, le déficit protéique est associé à un déficit énergétique, réalisant alors une dénutrition protéino-calorique (marasme) ; la dénutrition est associée à une diminution des protéines plasmatiques.

2 - Les anomalies primaires conduisent à la formation de protéines qualitativement anormales correspondant à un gène anormal.

- Lorsqu'il s'agit de protéines de fonctions telles que les enzymes (cas les plus fréquents), récepteurs ou transporteurs, l'anomalie conduit à l'une des 500 maladies héréditaires du métabolisme, appelées aussi « erreurs *innées du métabolisme* » (Panorama 5). Ce sont des maladies généralement rares et graves. On ne peut réaliser un dépistage systématique à la naissance que pour la phénylcétonurie (§ P13).
- Le syndrome d'hypoglycosylation des protéines est une anomalie du processus de maturation des protéines, la glycosylation. Les conséquences sont très sévères, multisystémiques : hypotonie, retard psychomoteur, dysmorphie, décès précoce avant 6 ans.



***** Anomalies de la protéolyse

La protéolyse est augmentée dans les situations d'agression (stress infectieux ou chirurgical, brûlures, choc traumatique...) mettant en jeu les hormones de « contre-régulation », comme l'adrénaline, le cortisol (§ E10). On constate une diminution rapide de la masse protéique.

Dans le plasma, les protéines « négatives » de l'inflammation diminuent comme la *RBP (Retinol Binding Globulin)* et l'albumine, alors que les protéines « positives » de l'inflammation augmentent comme la *CRP (C-reactive protein)* ou l'orosomucoïde.

Hidden page

Le catabolisme azoté des AA (1)

des AA à NH3 : transaminations, conversions, désaminations

74 - Alanine-transaminase: ALAT (PLP)
75 - Aspartate-transaminase: ASAT (PLP)
78 - Glutaminase
79 - Glutamate-déshydrogénase (NAD+)
85 - Enzyme de clivage du glycocolle (THF-PLP-NAD+)
91 - Tyrosine-transaminase (PLP)

Une vue générale

Le catabolisme des AA débute par l'élimination de l'azote, c'est-à-dire de leur fonction aminée -NH2. Trois mécanismes sont généralement impliqués :

- les transaminations et les conversions qui forment du glutamate ;
- les désaminations qui libèrent le gaz ammoniac NH3 dont une partie est sous forme protonée, NH3 + H+ --> NH4+ : c'est l'ion ammonium ou ammoniaque.

NH3 est une petite molécule (PM = 17), très diffusible et toxique pour les tissus, le cerveau principalement. Il est transporté au foie sous forme de glutamine.

Toutes les enzymes impliquées ont pour coenzyme obligatoire, le PLP (phosphate de pyridoxal), dérivé actif de la pyridoxine ou vitamine B6.

La majeure partie de l'azote des AA transite par le glutamate pour être éliminé définitivement sous forme d'NH3 et d'aspartate, substrats du cycle de l'urée (§ P7).

Les transaminations

Ces réactions, catalysées par des *transaminases* ou *aminotransférases* transfèrent la fonction NH2 de divers AA, tels que Ala, Ser, Phe, Tyr, Cys, Arg, Lys, Asp (ou de leurs métabolites) sur l'α-cétoglutarate qui se transforme en glutamate. Cette élimination transforme l'AA en α-CA (α-cétoacide) correspondant :

AA + α-cétoglutarate —> α-CA + glutamate

L' α-cétoacide est le « squelette carboné » de l'AA.

Deux *transaminases* jouent un rôle majeur dans le catabolisme des AA, car elles sont très actives et ubiquitaires. En outre, elles sont réversibles et permettent ainsi la synthèse d'Ala et d'Asp à partir de leurs cétoacides (§ P13) :

- *l'alanine-transaminase (ALAT)* [E74] :

Ala (alanine) + α-cétoglutarate —> PYR (pyruvate) + glutamate

- *l'aspartate-transaminase (ASAT)* [E75] :

Asp (aspartate) + α-cétoglutarate —> OA (oxaloacétate) + glutamate

Le foie est le site majeur des transaminations, à l'exception des AA ramifiés (Val, Ile, Leu) qui sont sourtout transaminés dans les muscles (§ P9). Le foie est le seul tissu à posséder la *tyrosine-transaminase* [E91].

Ces réactions de transfert aboutissent à la formation de grandes quantités de glutamate qui est transporté dans la mitochondrie par un transporteur spécifique (§ E12b), où il est activement métabolisé (voir ci-dessous).

Les désaminations

Quelques acides aminés (Ser, Thr, Trp, Met, Asn, His) possèdent des enzymes spécifiques de divers types, (*déshydratases, déshydrogénases, hydrolases, lyases...*) qui libèrent dans les tissus NH3 et l'α-CA correspondant.

Dans les mitochondries, trois enzymes sont particulièrement actives :

- *la glutaminase* [E78] qui hydrolyse la glutamine en glutamate + NH3 ;
- *la glutamate-déshydrogénase* à NAD+ (ou NADP+) [E79] :

Glutamate + H2O + NAD+ —> NADH,H+ + α-cétoglutarate + NH3

L'enzyme est allostérique. Elle est activée par l'ADP et le GDP lorsque la cellule a besoin d'énergie; elle est inhibée lorque l'ATP et le GTP s'accumulent.

- *l'enzyme de clivage du glycocolle* [E85] qui clive cet AA en NH3 et CO2. C'est un complexe multienzymatique qui nécessite plusieurs coenzymes, NAD+, THF et PLP.

Une partie de l'ammoniac intrahépatique est d'origine intestinale provenant:

- soit de la désamination de la glutamine exogène et endogène sous l'action de l'isoenzyme intestinale (§ P9) de la *glutaminase* [E78] ;
- soit du catabolisme azoté par les *enzymes* des bactéries intestinales (§ P2).

Les conversions

De nombreuses réactions, catalysées par des enzymes de divers types, transforment certains AA tels que Orn, His, Pro, en glutamate.

Le métabolisme mitochondrial du glutamate

1. La transamination d'une partie du glutamate sur l'oxaloacétate, catalysée par l' *ASAT* [E75] (l'isoenzyme mitochondriale), conduit à l'aspartate :

Glutamate + OA (oxaloacétate) —> α-cétoglutarate + Asp (aspartate)

2. La désamination oxydative d'une partie du glutamate, catalysée par la *glutamate-déshydrogénase* à NAD+ [E79], libère NH3.

Dans les deux cas, l'α-cétoglutarate régénéré peut être réincorporé dans une nouvelle transamination.

NH3 et la fonction NH2 de l'Asp sont éliminés par le cycle de l'urée (§ P7).

***** Anomalies des *transaminases*

- L'élévation des *transaminases ALAT et ASAT* dans le sang s'explique par la cytolyse des tissus riches en *transaminases* (foie principalement, muscle...).
- La carence en vitamine B6 ou pyridoxine, coenzyme des *transaminases* et de diverses enzymes du métabolisme des AA, se manifeste par des troubles non spécifiques, le plus souvent intriqués à d'autres carences du groupe B. Dans les maladies héréditaires où un déficit de ces enzymes est suspecté, une supplémentation en pyridoxine est indiquée.
- Des mutations peuvent toucher certaines transaminases. Parmi elles, le déficit héréditaire en *tyrosine-transaminase* hépatique [E91] est responsable de la tyrosinémie oculo-cutanée ou tyrosinémie de type II, maladie autosomique récessive. L'accumulation de tyrosine (AA peu soluble) conduit à sa cristallisation dans les cellules épithéliales de la cornée à l'origine de l'inflammation responsable de larmoiements, photophobie, rougeur et douleur. Un autre mécanisme, plus complexe, explique les troubles cutanés à l'origine de l'hyperkératose des mains et des pieds.

Hidden page

Le catabolisme azoté des AA (3)

la régulation

77 - Glutamine-synthétase
78 - Glutaminase
80 - Carbamoyl-P-synthétase (NH3)
81 - Ornithine-carbamoyltransférase
82 - Argininosuccinate-synthétase
83 - Argininosuccinate-lyase
84 - Arginase

Rôle central du foie

Le foie est l'organe de la régulation du catabolisme azoté. Cette fonction lui permet de contribuer à la régulation de l'équilibre acide-base de l'organisme. Le foie peut, en effet, éliminer l'ammoniac, d'une part sous forme d'urée, d'autre part sous forme de glutamine. Cette coexistence est rendue possible par la compartimentation tissulaire.

• Les hépatocytes périportaux possèdent la glutaminase mitochondriale [E78] qui libère NH3, et les enzymes de l'uréogenèse qui, en situation d'alcalose, éliminent NH3 et l'ion bicarbonate HCO3- sous forme d'urée.

• Les hépatocytes périveineux, inversement, contiennent la glutamine synthétase cytosolique [E77], qui fixe NH3 sur le glutamate pour produire la glutamine en situation d'acidose.

L'uréogenèse et la glutaminogenèse

• En période alimentaire, le catabolisme des nutriments entraine une augmentation des ions bicarbonates HCO3-, c'est-à-dire une alcalose. L'apport alimentaire en AA et l'alcalose stimulent l'uréogénèse de plusieurs façons:

• 1 - Les substrats sont présents en abondance : NH3 et ions bicarbonates HCO3- issus du catabolisme des nutriments.
• 2 - La glutamine, sous l'action de la glutaminase [E78] stimulée par les concentrations élevées d'NH3, est hydrolysée en glutamate et NH3. Le glutamate produit le N-acétylglutamate, puissant activateur allostérique de la carbamoyl-phosphate-synthétase [E80], première enzyme de l'uréogenèse.
• 3 - Les autres enzymes de l'uréogenèse [E81-82-83-84] sont également activées.

Il existe ainsi, en situation d'alcalose, une grande capacité de transformation de l'ammoniac en urée, ce qui permet également de lutter contre l'alcalose.

• En situation de jeûne, même court ou en période interprandiale, la production d'urée diminue. Il existe une acidose physiologique. Une part de l'ammoniac est éliminée par les reins au terme de quatre étapes.

• 1 - Les muscles (§ P9) produisent de la glutamine qui passe dans le sang.
• 2 - L'intestin (§ P9) capte la glutamine et libère NH3 qui diffuse par voie portale.
• 3 - Le foie capte NH3. Dans cette situation d'acidose, la synthèse de l'urée est limitée par inhibition des mécanismes enzymatiques *(glutaminase et enzymes de l'uréogenèse)*. Inversement, la glutamine-synthétase [E77] est activée. Elle présente une haute affinité pour NH3 et convertit le glutamate en glutamine. La glutamine, ne pouvant être catabolisée dans le foie, est exportée vers les reins.
• 4 - Les reins (§ P9) hydrolyse la glutamine sous l'action de l'isoenzyme rénale de la glutaminase [E78] permettant ainsi l'élimination des ions H+ excédentaires sous forme d'ions ammonium NH4+ (NH3 + H+), peu diffusibles, qui sont excrétés dans les urines.

En résumé, la régulation de l'uréogenèse est étroitement liée à celle de la glutaminogenèse et à celle de l'équilibre acido-basique où le foie intervient au même titre que les reins et les poumons. La quantité d'azote urinaire total (urée + NH4+) excrétée par jour est représentative de l'équilibre entre le catabolisme protéique, la libération d'AA et leur réutilisation pour la synthèse protéique dans les processus de renouvellement (§ P4).

***** Anomalies de l'élimination de l'ammoniaque

Lorsque le foie n'assure pas correctement l'élimination de l'ammoniaque en urée, celui-ci s'accumule dans le sang, provoquant une hyperammoniémie et une élévation de la glutamine. Au-delà de 40 micromoles/L, l'ammoniac devient toxique. On distingue les hyperammoniémies secondaires et les hyperammoniémies primitives.

• 1 - Les hyperammoniémies secondaires surviennent en cas d'insuffisance hépatocellulaire, au cours des hépatites graves ou des cirrhoses. Elles entrainent une encéphalopathie hépatique. La situation est aggravée en cas de shunt porto-systémique où le sang passe directement de l'intestin dans la circulation générale, en particulier après anastomose porto-cave chirurgicale.

• 2 - Les hyperammoniémies primitives sont consécutives à un déficit héréditaire en enzymes de l'uréogenèse. Ces déficits enzymatiques sont responsables de maladies très graves à révélation néonatale (1 cas sur 30 000 naissances). Elles se traduisent par une encéphalopathie métabolique provoquant un coma et un décès rapide.
Des cinq enzymes de l'uréogenèse, le déficit en OCT [E81] est le moins rare. Dans le sang, l'ammoniaque et divers AA, dont la glutamine et l'alanine, sont très élevés, alors que la citrulline, l'arginine et l'ornithine sont à des taux faibles, voire nuls.
Des formes tardives se révèlent chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte à l'occasion d'une maladie intercurrente. Le diagnostic est souvent difficile, et le mécanisme d'une hyperammoniémie primitive n'est pas toujours précisée.

Hidden page

Le métabolisme carboné des AA (1)

la formation de corps cétoniques : les acides aminés cétogènes

Un rappel: le destin des acides organiques

Après élimination de la fonction NH2 (§ P6), les « squelettes carbonés » des AA sont métabolisés en acides organiques. Ces molécules, nombreuses et diverses, peuvent conduire, selon la situation métabolique, à :
• la formation de corps cétoniques dans le foie (§ P10) ;
• la formation de glucose dans le foie (§ P11) ;
• la formation d'acides gras dans le foie (§ P12) ;
• la formation d'énergie par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire (§ E2).

La formation de corps cétoniques à partir des AA

Six AA conduisent à la formation de corps cétoniques (CC). Ils sont appelés AA cétogènes. Cette formation a lieu en situation de jeûne lorsque la protéolyse est active (§ P6) ou, cas plus rare, lors de régime hyperprotidique.
La dégradation des AA cétogènes conduit aux métabolites suivants :
• Ile -> acétyl-CoA ;
• Trp et Lys -> acétoacétyl-CoA;
• Leu -> HMG-CoA;
• Phe et Tyr -> acétoacétate

L'acétyl-CoA, l'acétoacétyl-CoA et l'HMG-CoA produits sont des substrats de la cétogenèse ; seul, l'acétoacétate est un corps cétonique (§ L12).

L'Ile est métabolisée en acétyl-CoA puis en CC

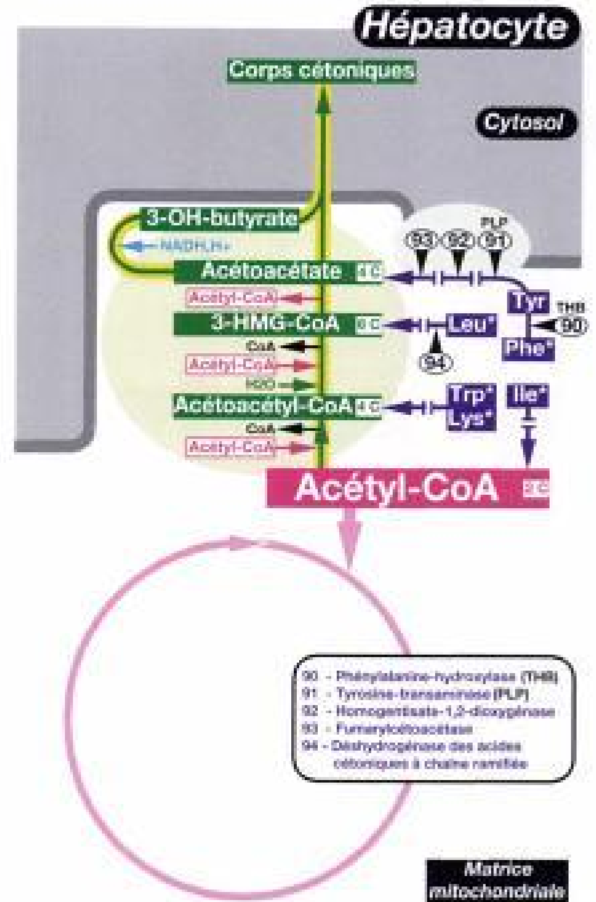
Le métabolisme de l'isoleucine (Ile) suit celui des deux autres AA ramifiés, leucine et valine. L'isoleucine est transaminée dans le muscle ; l'acide cétonique obtenu est métabolisé dans le foie par la déshydrogénase des acides cétoniques à chaîne ramifiée [94].

Après de nombreuses réactions, l'isoleucine aboutit aux CC par l'acétyl-CoA et au glucose par le propionyl-CoA ; c'est donc un AA à la fois cétogène et glucoformateur (§ P11).

Le Trp et la Lys sont métabolisés en acétoacétyl-CoA puis en CC

• Le tryptophane (Trp) conduit principalement à l'acétoacétyl-CoA. Cependant, par 3 de ses 11 carbones, il conduit à l'alanine. C'est donc à la fois, un AA cétogène et glucoformateur (§ P11).

• La lysine (Lys) subit de nombreuses réactions qui conduisent uniquement à l'acétoacétyl-CoA. La lysine est, avec la leucine, un AA exclusivement cétogène.



La Leu est catabolisée en HMG-CoA puis en CC

La leucine (Leu) est le plus abondant des trois AA à chaîne ramifiée : Val, Ile, Leu. Elle est transaminée dans le muscle par la transaminase des AA ramifiés (§ P6) ; l'acide cétonique obtenu est catabolisé dans le muscle et le foie par la déshydrogénase des acides alpha-cétoniques à chaîne ramifiée [94]. Après de nombreuses réactions, il aboutit exclusivement à l'HMG-CoA, puis aux CC dans le foie.

La leucine est, avec la lysine, un AA exclusivement cétogène.



***** La leucinose ou MSUD (*Mapple Syrup Urine Disease*) est due au déficit en déshydrogénase des acides alpha-cétoniques à chaîne ramifiée de la leucine (mais aussi de la valine et de l'isoleucine). Les acides alpha-cétoniques sont donc éliminés en grande abondance dans les urines, leur donnant une odeur de sucre caramelisé. Cette maladie (1/200 000 naissances) s'exprime par une atteinte neurologique aigüe ou chronique due à la neurotoxicité de la leucine et de son acide cétonique qui s'accumulent.
• Les formes à révélation aiguë néonatale sont responsables d'une grande détresse neurologique, après un intervalle libre de quelques jours avec hypertonie périphérique et mouvements anormaux (pédalage).
• Les formes à révélation tardive provoquent des troubles digestifs et neurologiques associés à des troubles du comportement. Les symptômes évoluent de manière irrégulière pouvant évoluer vers un coma. Les accès peuvent être spontanés ou provoqués par des régimes hyperprotidiques ou des situations de catabolisme : jeûne, infection, trauma, vaccin, intervention... Dans ces conditions, la protéolyse musculaire augmente fortement le taux des AA ramifiés. Le traitement consiste à diminuer les apports en AA à chaîne ramifiée, leucine principalement.

La Phe et la Tyr sont métabolisées en acétoacétate

• La phénylalanine (Phe), AA essentiel, permet la synthèse de la tyrosine (§ P13).

• La tyrosine (Tyr), après transamination par la tyrosine transaminase [E91] et plusieurs réactions d'oxydation, dont celle catalysée par l'homogentisate di-oxydase [E92], aboutit au fumaryl-acétoacétate. Clivé par la fumaryl-acétoacétase [E93], ce métabolite aboutit à un corps cétonique, l'acétoacétate, et au fumarate qui peut conduire à la formation de glucose (§ P11). Ces deux AA sont donc cétogènes et glucoformateurs.



***** L'alcaptonurie est due au déficit en homogentisate di-oxydase [E92]. Il provoque une accumulation d'acide homogentisique, dont l'oxydation et la polymérisation en alcaptone, est responsable du noircissement des urines à l'air. Cette maladie bénigne a été décrite en 1902 par Garrod : c'est la première affection héréditaire qui a été reliée au déficit d'une enzyme.



***** La tyrosinémie hépato-rénale (type I) est due à un déficit en fumaryl-acétoacétase [E93]. Ce déficit provoque une accumulation de tyrosine dans le sang et de succinylacétone dans les urines. C'est une maladie héréditaire grave, se manifestant dès les premières semaines de vie par des difficultés d'alimentation avec des troubles hépatiques et rénaux. Elle aboutit en quelques années à une cirrhose du foie et au syndrome de Toni-Debré-Fanconi.

Le métabolisme carboné des AA (2)

la formation de glucose : les acides aminés glucoformateurs

Un rappel : le destin des acides organiques

Après élimination de la fonction NH2 (§ P6), les squelettes carbonés des AA sont métabolisés en acides organiques. Ces molécules, nombreuses et diverses, peuvent conduire, selon la situation métabolique, à :
- la formation de corps cétoniques dans le foie (§ P10) ;
- la formation de glucose dans le foie (§ P11) ;
- la formation d'acides gras dans le foie (§ P12) ;
- la formation d'énergie par le cycle de Krebs et la chaine respiratoire (§ E2, E7).

La production de glucose à partir des AA

18 AA (tous sauf Leu et Lys) sont impliqués dans la production de glucose, *via* le pyruvate ou l'un des 4 métabolites du cycle de Krebs :
- Ala, Trp, Cys, Ser, Gly, Thr –> pyruvate ;
- Asn et Asp –> oxaloacétate ;
- Phe et Tyr –> fumarate ;
- Val, Ile, Thr, Met –> succinyl-CoA ;
- Pro, His, Arg, Gln, Glu –> α-cétoglutarate.

Ce sont des AA glucoformateurs. Ils produisent du glucose principalement en situation de jeûne lorsque la protéolyse et la lipolyse sont actives ; l'oxydation des AG produit alors de grandes quantités de NADH,H+ et d'acétyl-CoA qui inhibent la pyruvate déshydrogénase [E44]. Dans ces conditions :
- le pyruvate provenant de 6 AA est obligatoirement carboxylé en oxaloacétate par la pyruvate carboxylase [E40], première enzyme de la néoglucogenèse (§ G10) ;
- l'oxaloacétate, provenant également de Asp et Asn, est transporté dans le cytosol par la navette du malate et conduit au glucose ;
- ainsi que les métabolites du cycle de Krebs provenant du catabolisme des autres AA.

Ala, Trp, Cys, Ser, Gly et Thr sont métabolisés en pyruvate puis en glucose

- L'alanine (Ala) est en relation directe avec le pyruvate par l'*alanine-transaminase (ALAT)* [E74]. Un cycle comparable au cycle du lactate (§ G11) existe pour l'alanine. Le cycle de l'alanine est alimenté par la protéolyse musculaire. Une partie de l'azote des AA ramifiés conduit à l'alanine après deux transaminations successives (§ P9). Libérée dans le sang et captée par le foie, l'alanine est convertie en pyruvate par réversibilité de l'*ALAT* [E74] puis en glucose (§ G10) qui est transporté jusqu'au tissu utilisateur où il est réutilisé.
- La sérine (Ser) conduit au pyruvate par 2 voies : la désamination par la sérine-déshydratase libérant NH3, la transamination en hydroxy-pyruvate conduisant au pyruvate, *via* le 2-P-glycérate, intermédiaire de la glycolyse.
- Le glycocolle (Gly), converti en sérine, conduit au pyruvate.
- La cystéine (Cys) est catabolisée en pyruvate par 2 étapes : transamination puis désulfuration.
- La thréonine (Thr) peut libérer du NH3 ou être clivée en acétaldéhyde et en Gly. Par 3 de ses carbones, elle conduit au pyruvate.
- Le tryptophane (Trp), après de nombreuses réactions, dont la libération d'NH3, aboutit à l'alanine puis au pyruvate par 3 de ses 11 C.

Phe et Tyr sont métabolisés en fumarate puis en glucose

- La phénylalanine (Phe), AA essentiel, conduit à la synthèse de tyrosine (§ P13) par la *phénylalanine-hydroxylase* [E90].
- La tyrosine, après transamination par la *tyrosine transaminase* [E91] et plusieurs réactions d'oxydation dont l'*homogentisate di-oxydase* [E92], aboutit au fumaryl-acétoacétate. Clivé par la *fumaryl-acétoacétase* [E93], ce métabolite produit un corps cétonique, l'acétoacétate (§ P10), et du fumarate conduisant au glucose.

Gln, Glu, Arg, His, Pro sont métabolisés en cétoglutarate puis en glucose

- Le glutamate (Glu) conduit par transamination à l'α-cétoglutarate.
- La glutamine (Gln) libère du NH3 et du glutamate (§ P6).
- Arginine (Arg), histidine (His) et proline conduisent au glutamate.

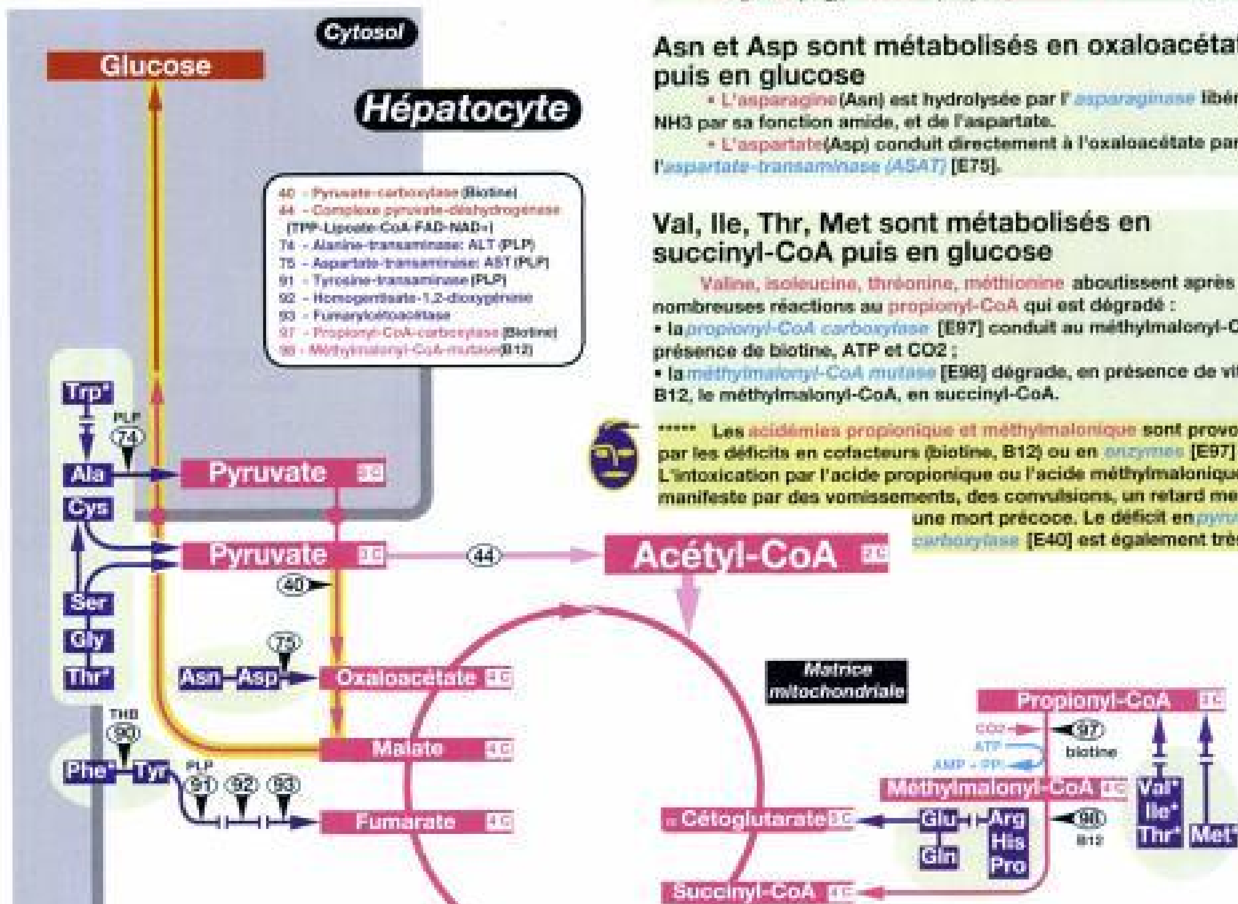
Asn et Asp sont métabolisés en oxaloacétate puis en glucose

- L'asparagine (Asn) est hydrolysée par l'asparaginase libérant NH3 par sa fonction amide, et de l'aspartate.
- L'aspartate (Asp) conduit directement à l'oxaloacétate par l'*aspartate-transaminase (ASAT)* [E75].

Val, Ile, Thr, Met sont métabolisés en succinyl-CoA puis en glucose

Valine, isoleucine, thréonine, méthionine aboutissent après de nombreuses réactions au propionyl-CoA qui est dégradé :
- la propionyl-CoA carboxylase [E97] conduit au méthylmalonyl-CoA en présence de biotine, ATP et CO2 ;
- la méthylmalonyl-CoA mutase [E98] dégrade, en présence de vitamine B12, le méthylmalonyl-CoA, en succinyl-CoA.

***** Les acidémies propionique et méthylmalonique sont provoquées par les déficits en cofacteurs (biotine, B12) ou en enzymes [E97] [E98]. L'intoxication par l'acide propionique ou l'acide méthylmalonique se manifeste par des vomissements, des convulsions, un retard mental et une mort précoce. Le déficit en pyruvate carboxylase [E40] est également très grave.



Le métabolisme carboné des AA (3)

la formation d'acides gras

Un rappel: le destin des acides organiques

Après élimination de la fonction NH2 (§ P6), les « squelettes carbonés » des AA sont métabolisés en acides organiques. Ces molécules, nombreuses et diverses, peuvent conduire, selon la situation métabolique, à :
- la formation de corps cétoniques dans le foie (§ P10) ;
- la formation de glucose dans le foie (§ P11) ;
- la formation d'acides gras dans le foie (§ P12) ;
- la formation d'énergie par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire (§ E2).

La production d'acides gras à partir des AA

Tous les AA, via les acides organiques correspondants, peuvent conduire à la formation d'acides gras (AG). Cette production survient à partir des AA, lors d'apports protéiques importants. Les AA suivent 3 voies métaboliques convergentes conduisant à l'acétyl-CoA :



1 - Les AA conduisant au malate

13 AA conduisent au malate :
- le groupe Met, Thr, Val et Ile, via le succinyl-CoA ;
- le groupe Glu, Gln, Arg, Pro et His, via l'alpha-cétoglutarate ;
- le groupe Phe et Tyr, via le fumarate ;
- le groupe Asp et Asn, via l'oxalocétate.

Pour aboutir à l'acétyl-CoA, précurseur des AG (§ L4), le malate formé à partir de ces différents AA doit faire un détour dans le cytosol :
- il quitte le cycle de Krebs et est transporté dans le cytosol ;
- il est décarboxylé en pyruvate par l'enzyme malique [E65] avec formation de CO2, NADPH,H+, coenzyme qui apporte les hydrogènes nécessaires à la biosynthèse, et pyruvate ;
- le pyruvate est transporté dans la mitochondrie où il est oxydé irréversiblement en acétyl-CoA ;
- l'acétyl-CoA est transporté dans le cytosol sous forme de citrate.

Cette séquence empreinte un segment de la navette citrate-malate-pyruvate appelée également « cycle pyruvate-malate » (§ L4, E10). Elle a une grande importance car elle permet la formation de NADPH,H+, molécule indispensable aux biosynthèses lipidiques.

2 - Les AA conduisant au pyruvate

Six AA conduisent au pyruvate, Ala, Cys, Ser, Gly, Trp et Thr (§11). Le pyruvate est oxydé en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase [E44] activée par l'insuline en période alimentaire.

3 - Les AA conduisant à l'acétyl-CoA

Quatre AA, parmi les 6 AA cétogènes, conduisent à la formation d'acétyl-CoA : Ile, Leu, Lys, Trp (§ P10).
- La leucine par l'intermédiaire de l'HMG-CoA, qui est scindé en acétyl-CoA et acétoacétyl-CoA, par réversibilité de l'HMG-CoA synthase [E60] ;
- La lysine et le tryptophane par l'intermédiaire de l'acétoacétyl-CoA, qui est scindé en 2 molécules d'acétyl-CoA, par réversibilité de la cétothiolase [E59].

Signalons que la non-réversibilité de l'HMG-CoA lyase [E61] ne permet pas à l'acétoacétate, produit à partir de 4 carbones de la phénylalanine et de la tyrosine, de donner de l'acétyl-CoA ; ce corps cétonique est exporté vers les tissus extrahépatiques pour être intégrés dans le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire (§ E7).

La synthèse des AG et des triglycérides

Dans des conditions de pléthore énergétique, l'afflux d'acétyl-CoA conduit à la formation de grandes quantités de citrate orientant les carbones vers la synthèse de malonyl-CoA puis vers la synthèse du palmitate (§ L4) et d'autres AG.

Le NADPH,H+ nécessaire est également produit en abondance, à partir des glucides par la voie des pentoses-P (§ G7) ou par la navette citrate-malate-pyruvate (§ L4, E10) avec l'enzyme malique [E65].

L'estérification des AG, activés en acyl-CoA, avec le glycérol-3-P conduit aux TG (§ L5).

Cytosol
Acides gras
Palmitate 16 C
Hélice de Wakil
4 C
6 C
8 C
10 C
12 C
14 C
16 C
H2O
NADPH,H+
NADPH,H+
Malonyl-CoA
CC
Acétyl-CoA 2 C
Oxaloacétate 4 C
Oxaloacétate 4 C
3-OH-butyrate
Citrate 6 C
Malate 4 C
Acétoacétate 4 C
61
Tyr
Phe*
65
CO2
NADPH,H+
3-HMG-CoA 6 C
Leu*
CoA
Acétyl-CoA
H2O
60
Trp*
Lys*
Ile*
Trp*
Ala
Cys
Pyruvate 3 C
Acétoacétyl-CoA 4 C
CoA
Acétyl-CoA
59
Pyruvate 3 C
Acétyl-CoA 2 C
Ser
Gly
Thr*
Asn
Asp
Oxaloacétate 4 C
Citrate 6 C
Propionyl-CoA 3 C
Malate 4 C
Matrice mitochondriale
Val*
Ile*
Thr*
Met*
Phe*
Tyr
Fumarate 4 C
α-Cétoglutarate 5 C
Glu
Gln
Arg
His
Pro
Succinyl-CoA 4 C

Hépatocyte

59 - Cétothiolase (CoA)
60 - 3-hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA synthase : HMG-CoA synthase
61 - 3-HMG-CoA lyase
65 - Enzyme malique (NADP+)

La synthèse des acides aminés «non essentiels »

Une vue générale

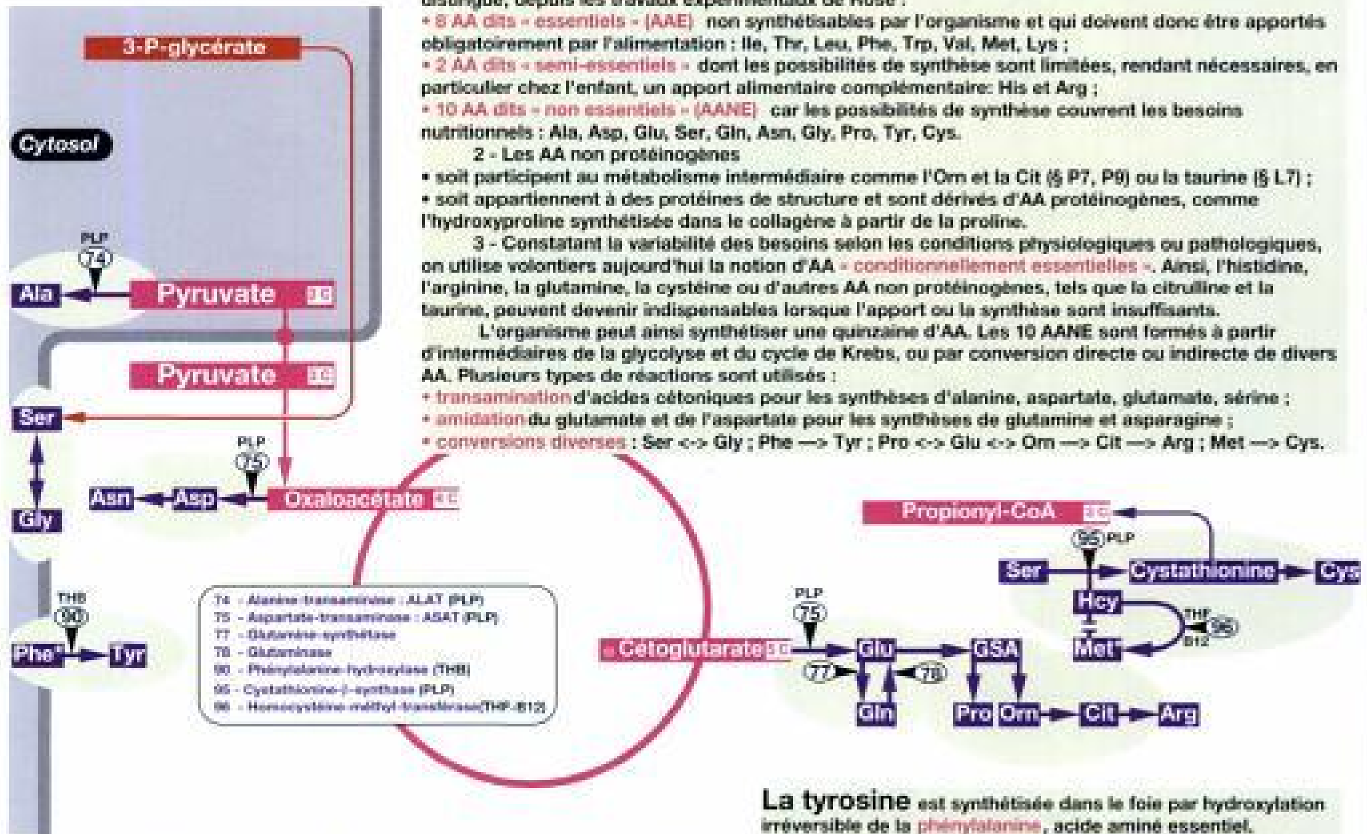
L'organisme peut synthétiser certains acides aminés. Cette production complète leur apport alimentaire, facilitant ainsi la synthèse des protéines (§ P4) et des autres molécules azotées (§ P5).

1 - Les 20 AA « protéinogènes » participent à la synthèse des protéines. Parmi eux, on distingue, depuis les travaux expérimentaux de Rose :
• 8 AA dits « essentiels » (AAE) non synthétisables par l'organisme et qui doivent donc être apportés obligatoirement par l'alimentation : Ile, Thr, Leu, Phe, Trp, Val, Met, Lys ;
• 2 AA dits « semi-essentiels » dont les possibilités de synthèse sont limitées, rendant nécessaires, en particulier chez l'enfant, un apport alimentaire complémentaire: His et Arg ;
• 10 AA dits « non essentiels » (AANE) car les possibilités de synthèse couvrent les besoins nutritionnels : Ala, Asp, Glu, Ser, Gln, Asn, Gly, Pro, Tyr, Cys.

2 - Les AA non protéinogènes
• soit participent au métabolisme intermédiaire comme l'Orn et la Cit (§ P7, P9) ou la taurine (§ L7) ;
• soit appartiennent à des protéines de structure et sont dérivés d'AA protéinogènes, comme l'hydroxyproline synthétisée dans le collagène à partir de la proline.

3 - Constatant la variabilité des besoins selon les conditions physiologiques ou pathologiques, on utilise volontiers aujourd'hui la notion d'AA « conditionnellement essentielles ». Ainsi, l'histidine, l'arginine, la glutamine, la cystéine ou d'autres AA non protéinogènes, tels que la citrulline et la taurine, peuvent devenir indispensables lorsque l'apport ou la synthèse sont insuffisants.

L'organisme peut ainsi synthétiser une quinzaine d'AA. Les 10 AANE sont formés à partir d'intermédiaires de la glycolyse et du cycle de Krebs, ou par conversion directe ou indirecte de divers AA. Plusieurs types de réactions sont utilisés :
• transamination d'acides cétoniques pour les synthèses d'alanine, aspartate, glutamate, sérine ;
• amidation du glutamate et de l'aspartate pour les synthèses de glutamine et asparagine ;
• conversions diverses : Ser <-> Gly ; Phe —> Tyr ; Pro <-> Glu <-> Orn —> Cit —> Arg ; Met —> Cys.



L'alanine, l'aspartate, le glutamate et la sérine

Les synthèses des trois premiers AA s'effectuent à partir de trois acides α-cétoniques, le pyruvate, l'oxaloacétate et l'α-cétoglutarate, carrefours métaboliques majeurs. Ils reçoivent généralement la fonction aminée NH2 du glutamate, sous l'action des *transaminases* :
• *alanine transaminase* ou *ALAT* [E74] :
Pyruvate + glutamate —> alanine + α-cétoglutarate.
• *aspartate transaminase* ou *ASAT* [E75] :
Oxaloacétate + glutamate —> aspartate + α-cétoglutarate.

Le glutamate (Glu) est formé par les réactions inverses (§ P6).
On peut noter que le glutamate et l'aspartate peuvent également être produits par l'hydrolyse de leurs homologues : la glutamine pour le glutamate (§ P9) et l'asparagine pour l'aspartate.

La sérine (Ser) est synthétisée à partir du 3-P-glycérate, métabolite de la glycolyse. Il conduit au P-OH-pyruvate dont la transamination avec le glutamate produit la sérine.

La glutamine et l'asparagine

• La glutamine (Gln) est formée à partir du glutamate, réaction catalysée par la *glutamine-synthétase cytosolique* [E77]. La réaction doit être couplée à une réaction exergonique, l'hydrolyse de l'ATP :
Glutamate + NH3 + ATP —> glutamine + ADP + Pi.
La glutamine possède de multiples fonctions (§ P9).

• L'asparagine (Asn) est formée à partir de l'aspartate, réaction catalysée par l'*asparagine synthétase*. L'azote est apporté par la glutamine et non par NH3. L'Asn contribue à la synthèse protéique.

Le glycocolle et la proline

• Le glycocolle (Gly) est formé surtout par conversion de la sérine, en présence d'un accepteur de méthyl, le THF (tétrahydrofolate). La réaction est réversible : Ser + THF <—> Gly + H2O + CH2-THF
Cet AA est utilisé dans de nombreuses synthèses (§ P5, P11).

• La proline (Pro), AA cyclique, est formée à partir du glutamate, *via* le glutamate-semialdéhyde (GSA). Le glutamate conduit également à l'ornithine, l'ornithine à la citrulline et à l'arginine (§ P9).

La tyrosine

La tyrosine est synthétisée dans le foie par hydroxylation irréversible de la phénylalanine, acide aminé essentiel.
La réaction catalysée par la *phénylalanine hydroxylase* [90] :
Phe + O2 + THB —> Tyr + H2O + DHB.

Le coenzyme THB (tétrahydrobioptérine) est régénéré à partir du DHB (dihydrobioptérine) par le NADPH,H+.

***** Le déficit en *phénylalanine hydroxylase* [E90] est responsable de la phénylcétonurie. L'accumulation progressive de Phe est responsable du retard mental à long terme. C'est une des erreurs innées du métabolisme la moins rare (1/15 000). On dispose d'un test de dépistage à la naissance. Le traitement consiste à arrêter l'apport en Phe. Lorsque l'anomalie concerne le cofacteur bioptérine, ce traitement est alors sans effet.

La cystéine

La cystéine est synthétisée à partir de la méthionine, acide aminé « essentiel » :
• déméthylation de la méthionine (Met) en Hcy (homocystéine) ;
• condensation de l'Hcy et de la sérine (Ser), catalysée par la *cystathionine-synthase* [E95] en cystathionine ;
• hydrolyse de la cystathionine en cystéine et en homosérine qui conduit au propionyl-CoA (§ P11).

La méthionine, utilisée comme donneur de fonctions méthyl CH3 dans de nombreuses réactions, doit être régénérée à partir de l'Hcy par l'*homocystéine-méthyl-transférase* [E96] en présence de vitamine B12 et de méthyl-THF.

La cystéine, décarboxylée, oxydée, produit la taurine (§ L7).

***** Le déficit en *cystathionine-synthase* [E95] :
• à l'état homozygote, l'accumulation très importante d'Hcy dans le sang et les urines constitue l'homocystinurie. Les signes cliniques sont constitués d'anomalies cardiaques et osseuses, d'un retard mental avec des convulsions.
• à l'état hétérozygote, l'augmentation sanguine d'Hcy ou homocystéinémie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant des autres facteurs connus.

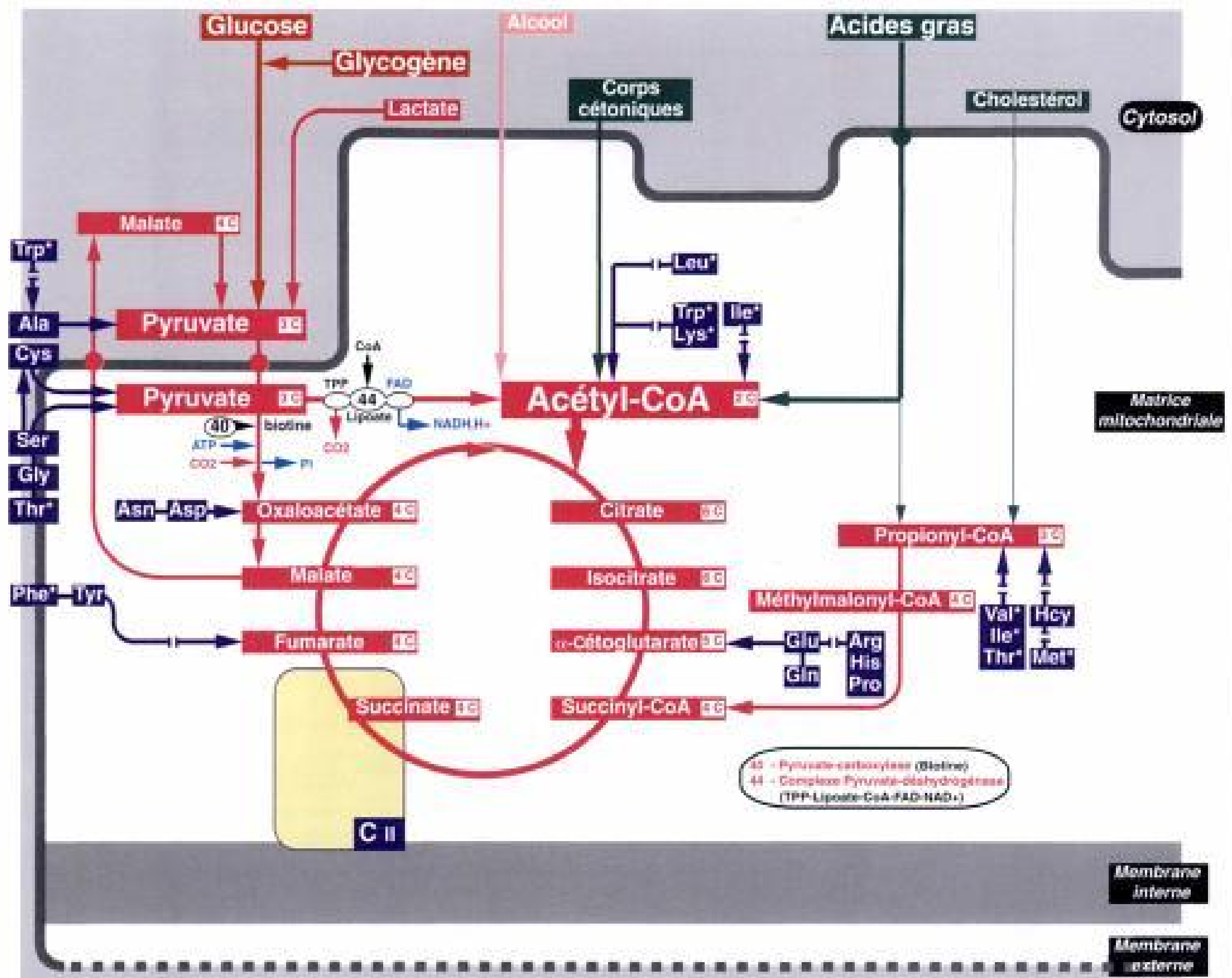
***** Le déficit en *homocystéine-méthyl-transférase* [E96], la carence en B12 ou en folates sont également responsables de l'homocystéinémie.

Hidden page

Hidden page

Le cycle de Krebs (1)

les substrats



Une vue d'ensemble

Dans les cellules aérobies, le cycle de Krebs est une plate-forme commune au catabolisme des substrats énergétiques. Il a lieu dans la matrice mitochondriale en présence de sept enzymes solubles, et d'une enzyme fixée dans la membrane interne de la mitochondrie, la *succinate déshydrogénase* [E105] qui appartient au complexe II de la chaîne respiratoire (§ E4).

Le cycle de Krebs est un ensemble coordonné de 8 réactions qui permet d'extraire l'énergie de l'acétyl-CoA, leur métabolite commun, en l'oxydant en 2 CO_2. Si le cycle lui-même ne produit qu'un seul ATP, il réduit trois NAD^+ et un FAD. Les coenzymes réduits NADH,H^+ et $FADH_2$ permettront la synthèse d'ATP dans la chaîne respiratoire (§ E5).

A chaque « tour de cycle » , un acétyl-CoA (2C), principal substrat du cycle de Krebs, se condense avec l'oxaloacétate (4C) pour former du citrate (6C). Le citrate est le premier d'une série de 3 acides tricarboxyliques : pour cette raison, le cycle de Krebs est également appelé « cycle de l'acide citrique » ou « cycle tricarboxylique ». D'autres substrats peuvent entrer dans le cycle en aval de l'acétyl-CoA.

1 - L'acétyl-CoA constitue le principal substrat du cycle de Krebs. L'acétyl-CoA est :
- d'origine glucidique par l'oxydation du glucose, glycogène et lactate, *via* le pyruvate (§ G11) ;
- d'origine alcoolique : l'alcool (éthanol) est oxydé par *l'alcool déshydrogénase* en acétaldéhyde, puis en acétyl-CoA par *l'acétaldéhyde déshydrogénase* ; ces deux réactions produisent chacune une molécule de NADH,H^+ ;
- d'origine lipidique par l'oxydation des AG (§ L11), et des corps cétoniques dans les tissus extrahépatiques (§ L12) ;
- d'origine protéique à partir des acides aminés (§ P12).

2 - L'oxaloacétate est régénéré en fin de cycle. Il doit cependant être apporté en quantités suffisantes pour « remplir » le cycle de Krebs (fonction « anaplérotique »). Il est :
- d'origine glucidique par carboxylation du pyruvate catalysée par la *pyruvate carboxylase* [E40] ; cette enzyme, très active en période de jeûne pour la néoglucogenèse (§ G10), est indispensable pour amorcer le cycle de Krebs dans les tissus ; couplée avec la *PDH* [E44], elle régule le flux glucidique venant du pyruvate, vers l'acétyl-CoA ou vers l'oxaloacétate ;
- d'origine protéique par les carbones de l'aspartate transaminé sous l'action de *l'aspartate-transaminase* [E75] (§ P11).

L'oxaloacétate est impliqué dans plusieurs navettes (§ E12) témoignant de son importance dans les voies du métabolisme intermédiaire, comme la néoglucogenèse (§ G10, G11, P11), la synthèse des AG (§ L4, P12), l'uréogenèse (§ P7).

3 - Les autres substrats entrent en aval de l'acétyl-CoA :
- l'α-cétoglutarate provient de divers AA à 5C et 6C : Glu et Gln, Arg, His, Pro (§ P11) ;
- le succinyl-CoA provient, *via* le méthyl-malonyl-CoA et le propionyl-CoA, du catabolisme d'acides aminés essentiels, Thr, Ile, Val, Met (§ P11), de la chaîne latérale du cholestérol (§ L7), des AG à nombre impair de carbones (§ L11) et du propionate issu des fermentations (§ G2) ;
- le fumarate provient d'une fraction de la phénylalanine et de la tyrosine (§ P11).

Ces substrats doivent quitter le cycle de Krebs au niveau du malate, faire un détour par le cytosol pour être transformés en pyruvate puis en acétyl-CoA.

Le cycle de Krebs (2)

réactions et régulation

100 - Citrate-synthase
101 - Aconitase
102 - Isocitrate-déshydrogénase (NAD+)
103 - Cétoglutarate-déshydrogénase (TPP-Lipoate-CoA-FAD-NAD+)
104 - Succinate thiokinase
105 - Succinate-déshydrogénase (FAD) Complexe II (C II)
106 - Fumarase
107 - Malate-déshydrogénase (NAD+)

Les 8 réactions du cycle de Krebs

1 - La condensation de l'acétyl-CoA et de l'oxaloacétate en citrate

Cette réaction, catalysée par la *citrate-synthase* [E100], aboutit au premier acide tricarboxylique, le citrate à 6C (§ E0). La réaction, irréversible, utilise l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'acétyl-CoA (liaison thioester).

2 - L'isomérisation du citrate en isocitrate

Cette étape, catalysée par l'*aconitase* [E101] en présence de Fe^{++}, comporte la formation intermédiaire d'un composé supplémentaire, le cis-aconitate, et réalise une déshydratation suivie d'une réhydratation. L'isocitrate est, comme le citrate et le cis-aconitate, un acide tricarboxylique.

3 - La décarboxylation et la déshydrogénation de l'isocitrate en α–cétoglutarate

Deux hydrogènes sont extraits irréversiblement par l'*isocitrate-déshydrogénase* [E102], et transférés sur le coenzyme NAD+ qui passe à l'état réduit NADH,H+ en présence de Mn^{++} ou Mg^{++}. L'enzyme est activée par le NAD+ et l'ADP, inhibée par le NADH,H+ et l'ATP. La réaction libère un CO_2 et l'α-cétoglutarate qui est un acide α-cétonique dicarboxylique.

4 - La décarboxylation et la déshydrogénation de l'α-cétoglutarate en succinyl-CoA

Cet acide α-cétonique subit, comme le pyruvate (§ G8), une oxydation irréversible, catalysée par un complexe multi-enzymatique semblable à celui de la *PDH*, le *complexe α-cétoglutarate-déshydrogénase* [E103]. Ce complexe de 3 enzymes nécessite 5 coenzymes : TPP, lipoate, CoA, FAD, NAD+ et des ions Mg^{++}.

Deux hydrogènes sont extraits par le FAD, puis transférés sur le NAD+ qui passe à l'état réduit NADH,H+. La réaction libère un CO_2 ; le succinyl-CoA produit ne possède plus que 4C. C'est un substrat riche en énergie (liaison thioester) ; il intervient notamment dans la biosynthèse de l'hème (§ P5) et sert à activer l'acétoacétate (§ L12).

5 - La transformation du succinyl-CoA en succinate

Dans le cycle de Krebs, l'énergie contenue dans le succinyl-CoA est récupérée par un processus mettant en jeu un nucléotide, le GDP, et le phosphate (Pi) : c'est une « phosphorylation liée aux substrats riches en énergie » (§ G4) L'enzyme est la *succinyl-thiokinase* [E104] *(ou succinyl-CoA synthétase)* et conduit au succinate. La réaction consomme l'équivalent d'une molécule d'H_2O apporté par le phosphate (H_3PO_4). Le GTP obtenu peut être transformé en ATP : GTP + ADP —> ATP + GDP.

6 - La déshydrogénation du succinate en fumarate

Cette réaction permet l'extraction de deux hydrogènes conduisant au fumarate. Le FAD de la *succinate-déshydrogénase* [E105], enzyme appartenant au complexe II de la chaîne respiratoire (§ E4), est réduit en $FADH_2$.

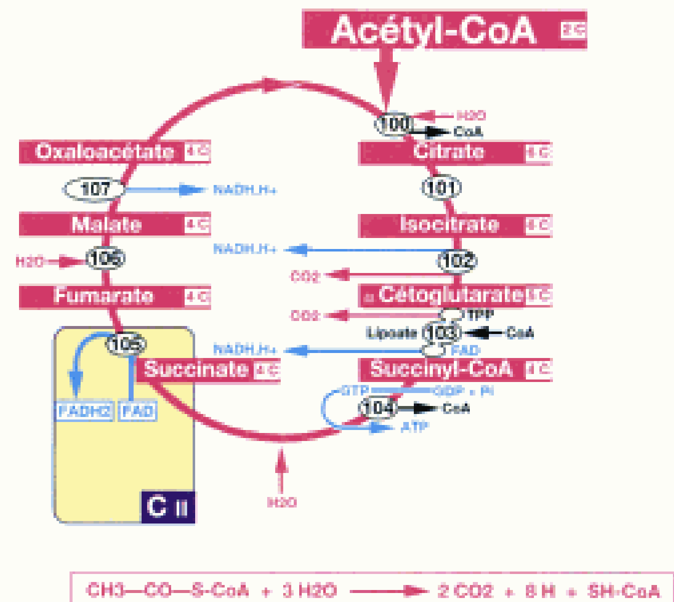
7 - L'hydratation du fumarate en malate

Le malate est obtenu par l'action de la *fumarase* [E106] sur le fumarate. Le malate est un intermédiaire impliqué dans de nombreuses réactions car il peut franchir la membrane mitochondriale à l'aide d'un transporteur ; il joue donc un rôle important dans plusieurs cycles (§ P7) et forme avec l'oxaloacétate une navette transmembranaire (§ E12).

8 - La déshydrogénation du malate en oxaloacétate

Le malate en perdant deux hydrogènes au profit du NAD+, coenzyme de la *malate-déshydrogénase* [E107], se transforme en oxaloacétate ; le NAD+ est réduit en NADH,H+.

L'oxaloacétate régénéré peut être réincorporé dans un nouveau cycle.



Les fonctions de synthèse du cycle de Krebs

Le cycle de Krebs est une plate-forme métabolique ; certains de ses métabolites sont les précurseurs de diverses molécules telles que les porphyrines (§ P5), le glucose (§ P11), les acides aminés (§ P13).

Le bilan énergétique

Une molécule d'acétyl-CoA, dégradée en un tour de cycle, produit :

- 1 ATP directement à partir du succinyl-CoA ;
- 3 NADH,H+ qui, réoxydés par la chaîne respiratoire, conduisent à la synthèse de 9 ATP (§ E7) ;
- 1 $FADH_2$ qui, réoxydé par la chaîne respiratoire, conduit à la synthèse de 2 ATP (§ E7).

Une molécule d'acétyl-CoA conduit ainsi à l'équivalent de 12 ATP.

La régulation du cycle de Krebs

La fonction première du cycle de Krebs est de fournir de l'énergie via la chaîne respiratoire (§ E4). Le contrôle le plus important de l'activité du cycle de Krebs est donc sous la dépendance du besoin énergétique en ATP. *L'isocitrate-déshydrogénase* [E102] est la principale enzyme régulatrice puisqu'elle est activée allostériquement par le NAD+ et l'ADP, inhibée par le NADH,H+ et l'ATP.

D'autre part, la vitesse du cycle de Krebs est tributaire des disponibilités en substrats, en particulier l'acétyl-CoA et l'oxaloacétate. De plus, le cycle de Krebs ne peut fonctionner que si, en aval, la chaîne respiratoire dispose d'un apport suffisant en oxygène.

***** Anomalies du cycle de Krebs

• L'anoxie-hypoxie

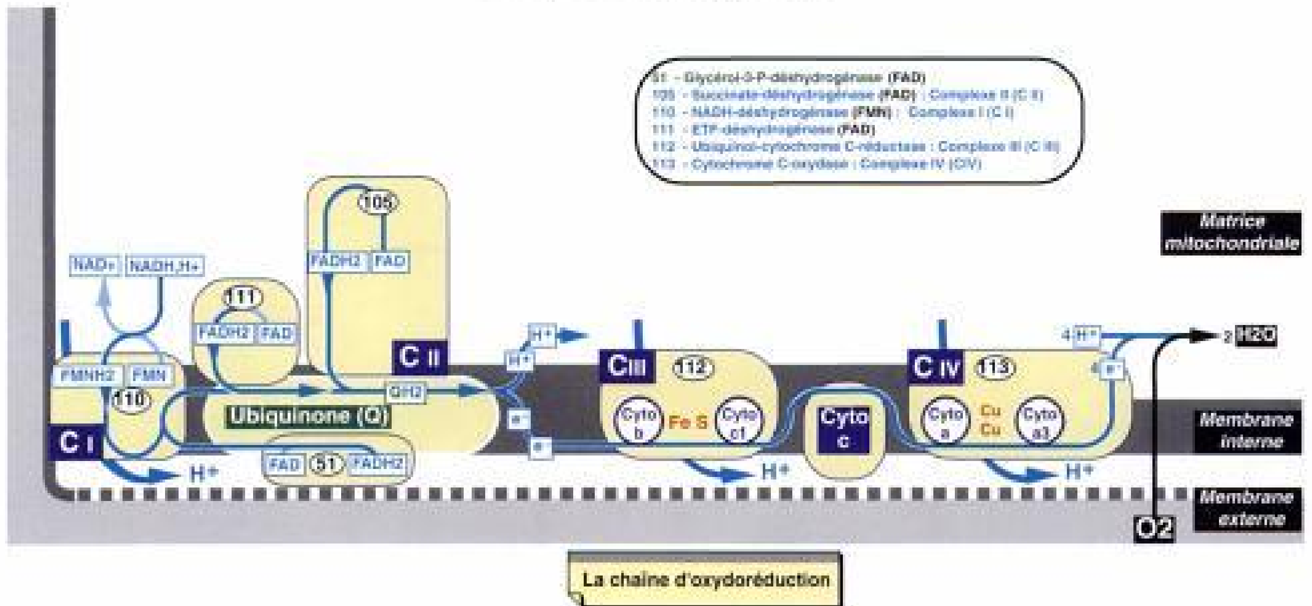
La vitesse du cycle de Krebs dépend de l'oxygène pour la réoxydation du coenzyme NADH,H+ par la chaîne respiratoire (§ E5). En hypoxie, le cycle s'arrête et les tissus produisent leur énergie uniquement à partir du glucose (§ G11). Le pyruvate provenant de la glycolyse s'accumule, se transforme en lactate d'où l'hyperlactacidémie ; l'énergie libérée est faible : 2 ATP. Cette situation se produit dans les situations pathologiques de détresse cardio-respiratoire.

• Les déficits héréditaires en enzymes du cycle de Krebs

Ces déficits sont très rares : *α -cétoglutarate-déshydrogénase* [E103], *fumarase* [E106]. A la production anormale de lactate, s'ajoute une production excessive de corps cétoniques à partir des molécules d'acétyl-CoA qui ne sont plus dégradées par le cycle de Krebs. Il existe un déficit énergétique qui conduit à des encéphalopathies très graves en période néonatale qui s'accompagnent d'une grande acidose lactique avec hypercétonémie. Les formes tardives sont essentiellement neurologiques ou neuromusculaires.

La chaîne respiratoire (1)

une présentation générale



La chaîne d'oxydoréduction

Une vue générale

La chaîne respiratoire est un ensemble physique et fonctionnel, localisé dans la membrane interne des mitochondries.

La chaîne respiratoire produit de l'ATP et de l'eau à partir des hydrogènes des molécules énergétiques et de l'oxygène de l'air :

- les hydrogènes (protons H+ et électrons e-) sont apportés par les coenzymes NADH,H+ et $FADH_2$, substrats de la chaîne respiratoire (§ E5)
- l'oxygène, sous forme moléculaire (O_2), est apporté aux tissus par la respiration, la circulation sanguine et la diffusion tissulaire;
- l'eau est produite au terme d'une chaîne de réactions d'oxydoréduction

  $O_2 + 4\ e^- + 4\ H^+ \rightarrow 2\ H_2O$
- l'ATP est synthétisé par phosphorylation de l'ADP en utilisant l'énergie produite lors du transfert des électrons, par la chaîne d'oxydoréduction.

La chaîne respiratoire comporte donc deux sous-ensembles :

- 1 - La chaîne d'oxydoréduction ;
- 2 - Le mécanisme de phosphorylation.

Les éléments de la chaîne d'oxydoréduction

La chaîne d'oxydoréduction transporte les équivalents réducteurs (H+ et e-) des coenzymes réduits, NADH,H+ et $FADH_2$, vers l'oxygène. Ce transport est réalisé par une série de systèmes d'oxydo-réduction (§ E6) au sein de 4 éléments fixes, enchâssés dans la membrane interne, les complexes respiratoires C I, C II, C III, C IV, et de deux éléments mobiles, l'ubiquinone ou coenzyme Q (Q) et le cytochrome c.

1 • Les éléments fixes sont des complexes transmembranaires protéiques comportant des enzymes flaviniques à FMN ou FAD, des protéines à centre fer-soufre (Fe S), des cytochromes, une protéine à cuivre (Cu)... qui participent tous au transport des e- (§ schéma E6).

• Le complexe I (C I) ou NADH-coenzyme Q-oxydoréductase contient la *NADH-déshydrogénase à FMN* [E110]. Son substrat est le NADH,H+ qui cède ses hydrogènes au FMN (§ E5).

• Le complexe II (C II) ou succinate-coenzyme Q-oxydoréductase contient la *succinate-déshydrogénase à FAD* [E105].

Deux autres enzymes à FAD constituent des variantes du C II : ce sont
- *l'ETF déshydrogénase à FAD* [E111] et
- *la glycérol-3-P-déshydrogénase à FAD* [E51].

• Le complexe III (CIII) ou ubiquinol-cytochrome c-oxydoréductase [E112] contient les cytochromes b et c1 (les cytochromes constituent une famille de protéines comportant un hème avec du fer ferrique Fe^{3+} ou ferreux Fe^{2+} ; ils sont divisés en trois classes, a, b, c).

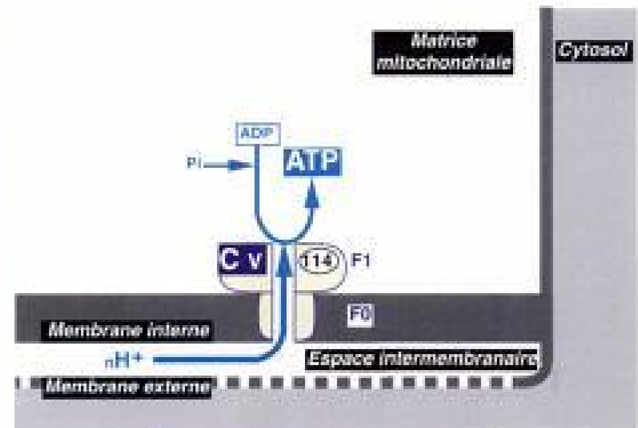
• Le complexe IV (C IV) ou cytochrome c-oxydase [E113] contient les cytochromes a et a3 et la protéine à cuivre (Cu).

2 • Les éléments mobiles assurent la continuité de la chaîne.

• L'ubiquinone (Q) est un lipide composé d'une benzoquinone, et d'une chaîne isoprénoïde hydrophobe assurant sa mobilité au sein de la phase lipidique membranaire, entre C I, C II et variantes, et C III.

• Le cytochrome c (cyto c) est une petite protéine hydrosoluble, mobile sur la face externe de la membrane interne, entre C III à C IV.

A partir d'un NADH,H+, le transfert des e- (§ E6) par la chaîne d'oxydo-réduction provoque 3 flux de protons H+ sortant de la matrice au travers des complexes C I, C III, C IV, et 2 flux à partir d'un $FADH_2$.



Le mécanisme de phosphorylation

Le mécanisme de phosphorylation

La membrane interne de la mitochondrie joue un rôle fondamental en séparant deux compartiments, la matrice mitochondriale et l'espace intermembranaire. La membrane interne empêche les protons H+ de passer d'un compartiment à l'autre. Ils ne peuvent franchir cette barrière que par l'intermédiaire des complexes:

• complexes C I, C III et C IV pour sortir de la matrice ;

• complexe V ou *ATP-synthase* [E114] pour revenir dans la matrice.

Les protons sortent de la matrice par les complexes I, III ou IV avant d'y ré-entrer par des complexes V. Il existe donc une véritable circulation des protons au travers de la membrane interne (§ E7).

Le complexe V ou *ATP-synthase* [E114] est un complexe multi-protéique très élaboré, composé de 2 parties ou "facteurs" :

1. La partie F0 est située dans la membrane interne. Elle est constituée de 3 protéines a, b, et c. La protéine c est un oligomère dont les 12 sous-unités sont disposées en couronne et forment le canal transmembranaire.

2. La partie F1 est la « tête enzymatique ». Elle fait saillie dans la matrice mitochondriale. Elle est formée de 5 protéines, α, β, γ, δ, ε. La protéine β effectue la phosphorylation de l'ADP en ATP.

Le complexe V fonctionne comme un moteur rotatif. Grâce à l'énergie du flux de protons nH+ qui traverse le canal, la protéine c est mise en mouvement. Elle constitue ainsi le rotor de cette « turbine à protons » dont le stator contient les sites de synthèse de l'ATP (§ E7).

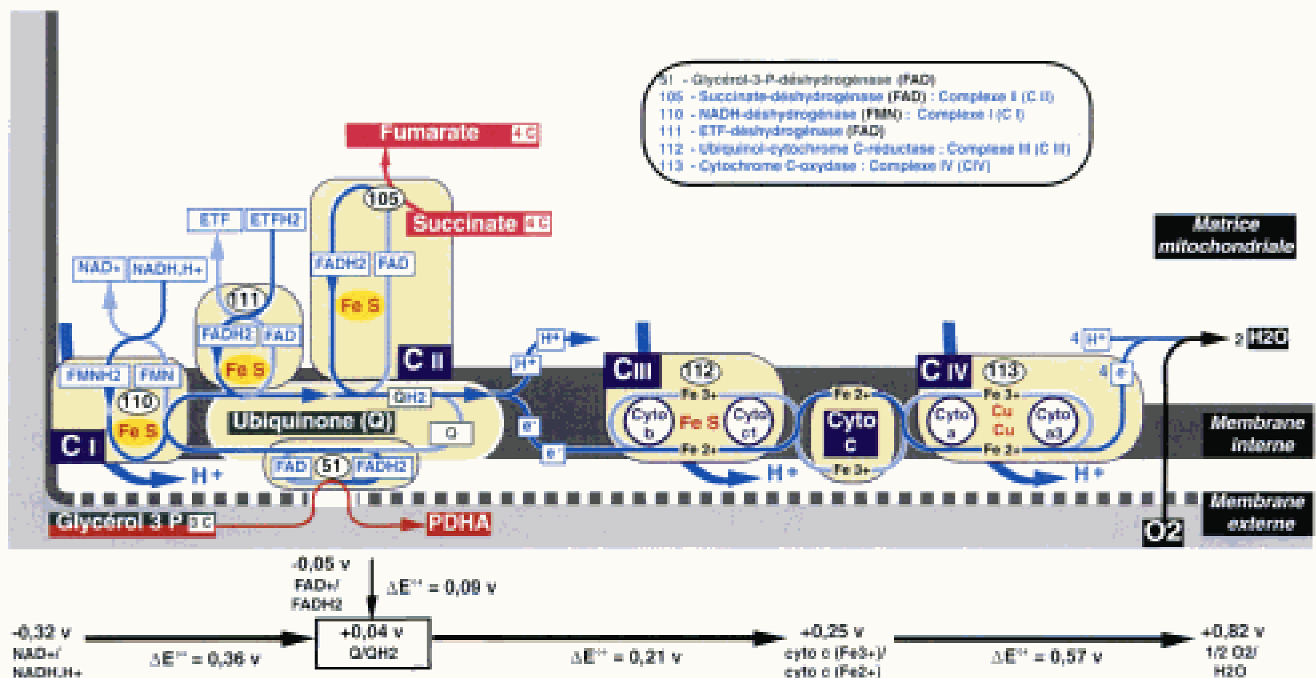
La phosphorylation oxydative

Le couplage entre l'oxydoréduction et la phosphorylation est le sujet fondamental de l'énergétique cellulaire. Il donne à la chaîne respiratoire sa dénomination synonyme d' oxydation phosphorylante.

Hidden page

La chaîne respiratoire (3)

l'oxydoréduction



L'oxydoréduction ou le transfert d'électrons

La chaîne d'oxydoréduction transfère protons et électrons des coenzymes réduits NADH,H+ et $FADH_2$ vers l'oxygène. Ce transfert est progressif et fragmenté. Il utilise des systèmes d'oxydoréduction - systèmes rédox - constitutifs des éléments de la chaîne (§ E4).

Chaque système rédox comporte une forme réduite et une forme oxydée : ce couple rédox est capable de recevoir ou de donner un nombre déterminé de protons (H+) et d'électrons (e-).

La chaîne d'oxydo-réduction comporte, au moins, 10 systèmes rédox qui interviennent dans un ordre qui est déterminé par le potentiel rédox (E°') de chacun d'eux. Ce potentiel a été déterminé expérimentalement par rapport à une électrode de référence (hydrogène) et a permis de construire le schéma fonctionnel de la chaîne d'oxydo-réduction allant des valeurs de E°' les plus négatives vers les plus positives, donc des plus réducteurs vers les plus oxydants.

Couple rédox	Echange de protons et d'électrons	Potentiel rédox (E°')
NAD+ <--> NADH,H+	H+ 2 e-	- 0,32 v
FMN <--> FMNH2	2 H+ 2 e-	- 0,30 v
FAD <--> FADH2	2 H+ 2 e-	- 0,05 v
Q <--> QH2	2 H+ 2 e-	+ 0,04 v
Cyto b Fe3+ <--> Cyto b Fe2+	e-	+ 0,07 v
Cyto c1 Fe3+ <--> Cyto c1 Fe2+	e-	+ 0,22 v
Cyto c Fe3+ <--> Cyto c Fe2+	e-	+ 0,25 v
Cyto a Fe3+ <--> Cyto a Fe2+	e-	+ 0,29 v
Cyto a3 Fe3+ <--> Cyto a3 Fe2+	e-	+ 0,55 v
1/2 de O2 <--> H2O	2 H+ 2 e-	+ 0,82 v

La chaîne comporte deux parties selon ce qu'elle transporte :

1 • dans la première partie, NAD+, FAD, FMN et Q transportent H+ et e- ;

2 • dans la première partie, les cytochromes ne transportent que des e-.

Le transfert des H+ et e- à l'ubiquinone (Q)

L'ubiquinone (Q), élément mobile dans les phospholipides de la membrane interne (§ E4), recueille les équivalents réducteurs de divers substrats (§ E5), par l'intermédiaire des *déshydrogénases flaviniques* à FMN et FAD. L'ubiquinone (Q) est donc le carrefour de la chaîne d'oxydo-réduction ; elle est en excès par rapport aux autres constituants.

• Le NADH,H+ cède ses équivalents réducteurs à Q par l'intermédiaire du FMN de la *NADH-déshydrogénase* [E110] ; le NADH,H+ est réoxydé en NAD+ ; le $FMNH_2$ réduit Q en QH_2 (ubiquinol).

• Le succinate en réduisant le FAD de la *succinate-déshydrogénase* [E105] est oxydé en fumarate ; le $FADH_2$ formé réduit Q en QH_2.

• L'ETFH2, protéine de transfert des $FADH_2$ (§ L11), cède ses équivalents réducteurs au FAD de l' *ETF-déshydrogénase* [E111] ; le $FADH_2$ formé réduit Q en QH_2.

• Le glycérol-3-P en réduisant le FAD de la *glycérol-3-P déshydrogénase* [E51] est oxydé en PDHA (§ E12b) ; le $FADH_2$ formé réduit Q en QH_2.

Le transfert des e- de l'ubiquinol (QH2) à l'oxygène O2

A partir de QH_2, protons et électrons se séparent :

• les protons H+ pénètrent dans la matrice mitochondriale (ils contribueront à la formation de H_2O en fin de chaîne) ;

• les e- sont transférés, un par un, sur l'hème de chaque cytochrome

• 1 - Transfert sur le complexe III

La réaction est catalysée par l'*ubiquinol-cytochrome c-réductase* [E112] : l'électron passe dans le cytochrome b. L'atome de fer, porté par l'hème, passe de l'état oxydé Fe^{3+} (ferrique) à l'état réduit Fe^{2+} (ferreux). Ce mécanisme se produira pour les autres cytochromes. L'électron passe ensuite dans le cytochrome c1.

• 2 - Transfert sur le cytochrome c

L'électron du complexe III (C III) est transféré au cytochrome c, petite protéine mobile à la face externe de la membrane interne.

• 3 - Transfert sur le complexe IV

La réaction est catalysée par la *cytochrome c-oxydase* [E113] qui reçoit, un par un, les électrons provenant du cytochrome c.

La fixation simultanée et irréversible de 4 e- sur 4 atomes, 2 fer (hèmes des cytochromes a et a3) et 2 cuivre (protéine à Cu), et la disponibilité coordonnée de 4 H+ permet la réduction d'une molécule d'oxygène : O_2 + 4 e- + 4 H+ —> 2 H_2O. Cette réduction tétraélectronique évite la formation de radicaux libres oxygénés (RLO), intermédiaires dangereux pour les structures cellulaires, dont le chef de file est l'anion superoxyde : O_2 + 1 e- -> $O_2^{\circ -}$

* Signalons qu'au niveau de ses autres éléments, la chaîne respiratoire produit des RLO lorsqu'un e- réagit directement avec O_2.

La libération d'énergie osmotique

Les électrons sont transportés d'un couple rédox au suivant par paliers successifs ; la libération d'énergie est ainsi progressive car fragmentée. Quand elle est suffisamment importante, l'énergie libérée au cours d'une dénivellation engendre un flux de protons H+ de la matrice vers l'espace intermembranaire (H+ provient de l'eau cellulaire). Sinon, l'énergie est transformée en chaleur contribuant à la thermogenèse.

Ainsi, en partant du NADH,H+, la chaîne d'oxydo-réduction est constituée d'une série de dénivellations (entre - 0,32 v à +0,82 v). Pour 3 d'entre elles (NADH,H+ -> Q, QH2 -> cyto c, cyto c ->O2), la différence de potentiel rédox ΔE°' est suffisamment importante (au moins 0,21 v) pour entraîner un flux de protons H+ au travers des complexes C I, C III , C IV, correspondant à une variation d'énergie libre suffisante (# -10 Kcal au moins) pour la synthèse d'une liaison phosphate de l'ATP (# +7,5 Kcal).

Ces trois « pompes à protons » correspondent aux sites d'inhibition de la roténone ou de l'amytal pour C I, de l'antimycine A pour C III, du cyanure ou de l'oxyde de carbone pour C IV.

En partant du $FADH_2$, la chaîne d'oxydoréduction ne comporte que 2 grandes dénivellations au niveau des complexes C III et C IV, entraînant 2 flux de protons H+ (entre CII et Q, la ΔE°' n'est pas suffisante pour entraîner un flux de protons).

La chaîne respiratoire (4)

la phosphorylation

La théorie chimio-osmotique

La théorie chimio-osmotique de Mitchell postule que le couplage entre la chaîne d'oxydoréduction et le mécanisme de phosphorylation repose sur un gradient de protons.

1. L'énergie générée par le transfert des électrons sur la chaîne d'oxydoréduction (§ E6) permet aux complexes I, III et IV de fonctionner comme des pompes à protons et de créer, de part et d'autre de la membrane mitochondriale interne, un gradient électrochimique de protons. Ce gradient comporte une différence de potentiel de membrane et une différence de pH (1,4 à 1,5 unités pH).

Par rapport à l'espace intermembranaire et au cytosol, le pH de la matrice mitochondriale est plus élevé et sa charge électrique plus négative.

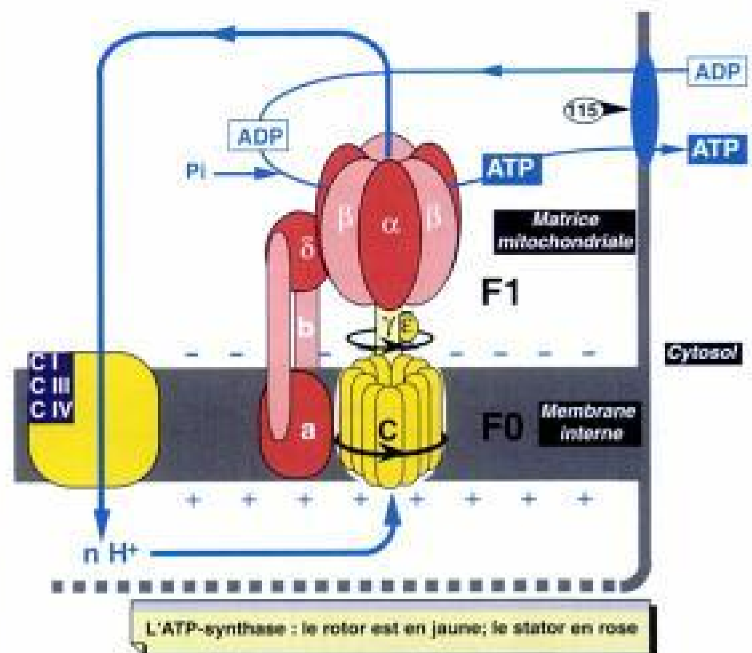
2. Les protons H+ éjectés dans l'espace intermembranaire tendent à entrer à nouveau dans la matrice sous la pression du gradient électrochimique ou force proton-motrice. Compte-tenu de l'imperméabilité de la membrane interne (§ E4), ils ne peuvent y pénétrer qu'en empruntant le volumineux canal du complexe V ou *ATP-synthase* [E114].

Le mécanisme de l'ATP-synthase (schéma)

L'hypothèse chimio-osmotique de Mitchell (Nobel 1974) a été largement confirmée, surtout depuis que l'on connait mieux *l'ATP-synthase* et son extraordinaire mouvement rotatif intra-moléculaire (Boyer, Nobel 1997).

Les sous-unités c, γ et ε forment le rotor du moteur alors que les sous-unités a, b, α, β, δ en constituent le stator.
La force proton-motrice à travers la structure fait tourner le rotor; sa rotation entraine un cycle de transconformations des sous-unités α et β. Les 3 sous-unités β, activées tour à tour, fixent l'ADP et le Pi, assurent la réaction de synthèse de l'ATP, et permettent sa libération dans la matrice mitochondriale.
Ainsi l'énergie du flux de protons est transférée au rotor puis convertie en énergie chimique par la phosphorylation de l'ADP.

*Signalons que F1 peut fonctionner à l'envers ATP -> ADP + Pi à condition que F0 soit supprimé (d'où son ancien nom d'ATPase).



L'ATP-synthase : le rotor est en jaune; le stator en rose

Le transport de l'ATP

L'ATP produit dans la mitochondrie gagne le cytosol grâce à un transporteur mitochondrial qui l'échange contre l'ADP, l'ATP/ADP-translocase [E115].

Cet échange s'accompagne de l'entrée dans la matrice, par l'intermédiaire d'une phosphate- translocase, d'un proton H+ et de l'ion phosphate Pi (ou $H_2PO_4^-$) qui compense les disparités de charge (§ E0) entre l'ATP (4-) et l'ADP (3-).

La régulation de la chaîne respiratoire

Le contrôle de la chaîne respiratoire et donc de la synthèse d'ATP s'effectue par :

- la concentration d'oxygène et donc la respiration-circulation ;
- le taux d'ADP : si celui-ci est faible, les oxydations cellulaires sont fortement ralenties ; en revanche, l'augmentation de l'ADP ou l'utilisation de l'ATP, active les réactions d'oxydation ;
- le taux de NADH, H+ produit dans le cytosol par la glycolyse (§ G4) et dans la mitochondrie par l'oxydation des AG (§ L12) et le cycle de Krebs (§ E3) : plus les rapports NAD+/NADH,H+ et ATP/ADP,Pi sont faibles, plus la chaîne respiratoire est stimulée.

Les hormones thyroïdiennes (comme d'autres substances chimiques, tel que le 2-4 dinitro-phénol) exercent un effet découplant. Cet effet consiste à modifier la perméabilité de la membrane aux ions H+ et donc à court-circuiter l'*ATP-synthase* ; ce découplage entre l'oxydoréduction et la phosphorylation produit de la chaleur ou thermogenèse et explique l'augmentation du métabolisme de base.

Le bilan énergétique

D'après les données récentes,

- l'oxydation d'un NADH,H+ génère un flux de 10 protons (4 pour C I, 4 pour C III et 2 pour C IV);
- l'oxydation d'un $FADH_2$ génère 6 protons ;
- la formation d' un ATP nécessite un flux de 4 protons.

Un NADH,H+ produit donc 2,5 ATP et un $FADH_2$, 1,5 ATP.

Or, traditionnellement, on admet que

- 3 ATP sont produits lors de l'oxydation d'un NADH,H+,
- 2 ATP sont produits lors de l'oxydation d'un $FADH_2$.

Pour comparer les bilans en ATP des substrats énergétiques, on conservera ces valeurs inexactes mais traditionnelles.

Le bilan en ATP des substrats énergétiques

L'analyse des réactions cataboliques successives permet de calculer le bilan énergétique des nutriments en molécules d'ATP synthétisées, l'ATP étant la « monnaie énergétique » de l'organisme.

• 1 - L'oxydation aérobie d'une molécule de glucose (6 C) produit :

- glycolyse : - 2 ATP à partir des substrats riches en énergie (§ G4) ;
  - 6 ATP résultant de l'oxydation de 2 NADH,H+ (§ E7) ; (lorsque la navette malate-aspartate est utilisée) ;
- oxydation de 2 pyruvates en 2 acétyl-CoA (§ G8) :
  - 6 ATP résultant de l'oxydation de 2 NADH,H+ ;
- oxydation de 2 acétyl-CoA par le cycle de Krebs (§ E3) : 24 ATP

Ainsi, grâce à la phosphorylation oxydative, une cellule aérobie produit 38 ATP, soit 19 fois plus d'ATP par molécule de glucose qu'une cellule anaérobie (§ G11), ou 36 si la navette du glycérol-3-P est utilisée (§ E12).

• 2 - L'oxydation d'une molécule de palmitate (16 C) produit 131 ATP

- 96 ATP par oxydation des 8 molécules d'acétyl-CoA (§ L11);
- 35 ATP lors de 7 tours d'hélice de Lynen: 7 $FADH_2$ et de 7 NADH,H+;

Mais l'activation du palmitate utilisant 1 ATP (mais 2 liaisons riches en énergie), le gain net est de 130 ATP (et plus précisément de 129 liaisons riches en énergie).

• 3 - L'oxydation des corps cétoniques (4 C) produit :
24 ATP pour une molécule d'acétoacétate oxydée ;
27 ATP pour une molécule de 3-OH-butyrate oxydée (§ L12).

• 4 - L'oxydation d'une molécule de glutamine (5 C) produit 24 ATP.

• 5 - L'oxydation d'une molécule d'éthanol (2 C) produit 18 ATP.



***** Anomalies de la chaîne respiratoire

Les anomalies secondaires

L'anoxie des détresses cardio-circulatoires freine ou bloque le métabolisme oxydatif mitochondrial. Comme dans les anomalies du cycle de Krebs, le pyruvate ne pouvant être dégradé s'accumule et se transforme en lactate, responsable de l'acidose lactique ;
L'oxyde de carbone ou le cyanure bloque la respiration cellulaire en inhibant le complexe IV ; en se fixant sur le fer, ils empêchent les transferts d'électrons.



Les anomalies primaires ou cytopathies mitochondriales

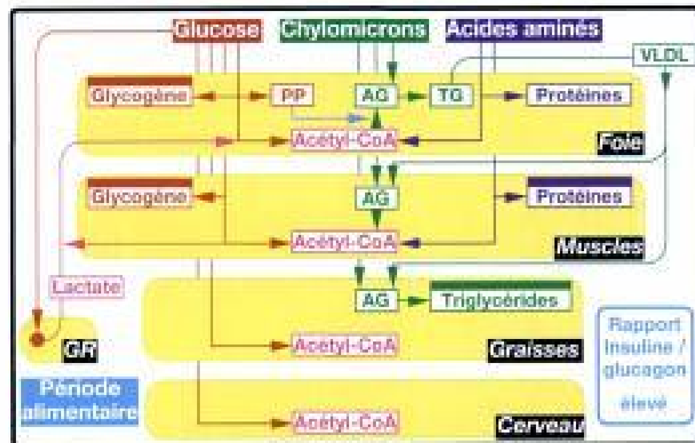
Les déficits enzymatiques en complexes respiratoires apparaissent dès la période néonatale, conduisant à des maladies toujours très graves, voire mortelles. Les tableaux cliniques sont très divers puisque « toute cellule qui respire peut être atteinte ». Ils peuvent être dominés par une stéatose, une encéphalopathie, une cardiopathie ou une myopathie d'origine métabolique. Le diagnostic clinique est difficile. Le diagnostic biologique repose sur des techniques fines de dosage enzymatique. Les éléments biologiques d'orientation sont :

- l'hyperlactacidémie consécutive à l'inhibition de la chaîne respiratoire et par conséquent du cycle de Krebs ;
- l'hypercétonémie avec augmentation du 3-OH-butyrate par rapport à l'acétoacétate.

Hidden page

La période alimentaire (2)

les relations intertissulaires



La période alimentaire, caractérisée par l'élévation du rapport insuline/glucagon, stimule la constitution des réserves (§ Panorama 2) et permet à tous les tissus d'utiliser le glucose pour la synthèse d'ATP, via l'acétyl-CoA ; seuls, les GR et les muscles à l'effort transforment le glucose en lactate.

Les échanges énergétiques entre les tissus sont limités au transfert des TG, sous forme de VLDL, du foie vers les graisses corporelles principalement, et certains muscles (myocarde).

Le foie

Sous l'influence de l'insuline, le foie contribue activement au maintien de l'homéostasie glucidique, lipidique et azotée.

• Il capte plus du tiers du glucose alimentaire, le phosphoryle rapidement grâce à sa glucokinase et le stocke sous forme de glycogène (§ G3, G4, G5) lorsque ses besoins énergétiques sont satisfaits. Il transforme également le glucose en AG, via l'acétyl-CoA et la voie des pentoses-P (PP) pour la synthèse du NADPH,H+ (§ L4).

• Il exporte les TG formés à partir du glucose et des remnants de chylomicrons sous forme de VLDL vers les graisses corporelles à des fins de stockage, et vers les muscles (myocarde) à des fins énergétiques.

• Il effectue la synthèse des protéines. En cas d'apport protéique important, les acides aminés sont convertis, comme les glucides, en AG et en TG (§ P12) exportés par les VLDL.

Les muscles

Sous l'influence de l'insuline, le transport du glucose et son stockage sous forme de glycogène sont stimulés ; ce sont des facteurs importants de la régulation de la glycémie (§ G3, G5).

Les muscles utilisent le glucose, via l'acétyl-CoA, sauf lors d'un effort intense ; ils dégradent alors le glucose en produisant du lactate qui est utilisé par le foie et divers tissus (§ G11). Grand utilisateur d'énergie, le muscle cardiaque utilise les AG apportés par les chylomicrons et par les VLDL synthétisées par le foie.

Les acides aminés sont intégrés dans la synthèse des protéines musculaires qui, par leur masse, constituent de fait une importante réserve plastique et énergétique.

Les graisses corporelles

L'insuline stimule le transport du glucose et des AG. Le glucose est utilisé comme substrat énergétique, via l'acétyl-CoA. Il contribue sourtout au stockage des AG provenant de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL en TG (L10).

Le tissu adipeux représente au moins 85 % des réserves énergétiques totales. Sa capacité de stockage est très importante ; elle dépend de la quantité de nutriments ingérés.

Les globules rouges

Les globules rouges et les autres cellules glucodépendantes n'utilisent que le glucose qui subit une glycolyse anaérobie conduisant au lactate (§ G11).

Le lactate est exporté, capté par le foie et les muscles (myocarde) et catabolisé, via l'acétyl-CoA.

Le cerveau n'utilise que du glucose.



***** L'obésité et l'intolérance au glucose

Au cours de l'obésité, il existe une lipolyse adipocytaire permanente (§ L10). Le muscle utilise donc de manière préférentielle ces AG libérés. Ceci entraine une hyperglycémie. En effet, la moindre consommation de glucose et de glycogène par le muscle réduit l'efficacité des transporteurs Glut 4 provoquant une insulinorésistance (§ G3). Dans le foie, l'apport élevé d'AG stimule la néoglucogenèse (§ G10) majorant ainsi l'hyperglycémie.

L'insulinorésistance entraine un hyperinsulinisme qui maintient la glycémie normale au début mais renforce le stockage des substrats énergétiques vers le tissu adipeux. Progressivement, l'« épuisement » des cellules B du pancréas provoque l'intolérance au glucose. Cette anomalie, définie par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l (6 et 7 mmol/l), représente un « état à risque » de diabète sucré et d'athérome.



***** Les diabètes sucrés

Ce groupe de maladies métaboliques, quels qu'en soient les mécanismes, est caractérisé par une hyperglycémie chronique, supérieure à 1,26 g/l soit 7 mmol/l, associée à terme avec les complications classiques du diabète. Dans la classification internationale de 1997, les termes « diabète de type 1 » et « diabète de type 2 » remplacent les termes « DID » et « DNID ».

• 1 - Le diabète de type 1 (10 % des diabètes) est lié à une pathologie du système immunitaire, ou est idiopathique. La destruction des cellules B du pancréas, qui est plus rapide chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte, conduit habituellement à une carence absolue en insuline.

• 2 - Le diabète de type 2 (90 % des diabètes) est un bon exemple, comme l'obésité, de maladie multifactorielle (§ Panorama 5). Ce diabète touche de 2 à 4 % de la population européenne, et 60 à 90 % des patients sont obèses. Il se développe chez l'adulte qui présente, à la fois mais en proportion variable, une insulinorésistance et un déficit insulinosécrétoire, et des troubles du métabolisme lipidique (§ L5, L8).

• 3 - Autres types de diabètes spécifiques

Ils sont très nombreux et provoqués par des causes variées : défauts génétiques, pancréatites, endocrinopathies, médicaments, toxiques, infections et divers syndromes.

Parmi ces différents diabètes :

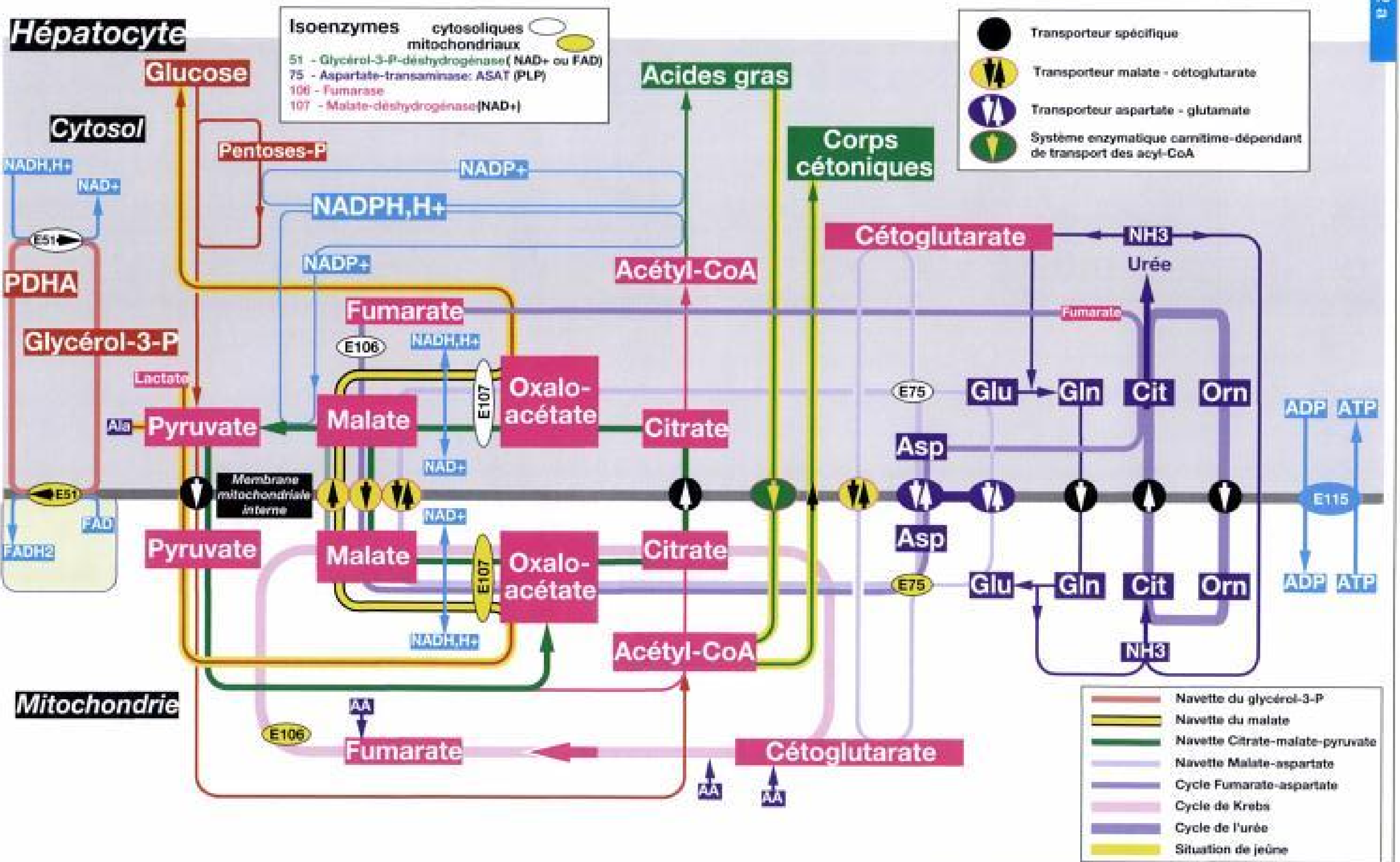
• le diabète monogénique MODY-2 est provoqué par une mutation sur le chromosome 7 porteur du gène de la glucokinase [E10], expliquant la diminution du stockage du glycogène et l'augmentation de la néoglucogenèse (§ G4, G5, G10). En France, 30 000 personnes présentent cette anomalie dont il existe un dépistage génétique.

• le diabète secondaire à une atteinte du pancréas réduit les capacités d'insulinosécrétion, par exemple au cours pancréatites chroniques.

• le diabète secondaire à un excès d'hormones hyperglycémiantes (§ E10) comme les catécholamines, le cortisol, l'hormone de croissance, s'accompagne d'une résistance à l'action de l'insuline (phéochromocytome, syndrome de Cushing, acromégalie).

Hidden page

Hidden page


Energie 12 a
Les transporteurs de la mitochondrie
Cycles et navettes
Hépatocyte
Isoenzymes cytosoliques mitochondriaux
51 - Glycérol-3-P-déshydrogénase(NAD+ ou FAD)
75 - Aspartate-transaminase: ASAT (PLP)
106 - Fumarase
107 - Malate-déshydrogénase(NAD+)
Transporteur spécifique
Transporteur malate - cétoglutarate
Transporteur aspartate - glutamate
Système enzymatique carnitime-dépendant de transport des acyl-CoA
Glucose
Cytosol
Pentoses-P
Acides gras
Corps cétoniques
NADH,H+
NAD+
E51
NADP+
NADPH,H+
Cétoglutarate
NH3
Urée
PDHA
Acétyl-CoA
Fumarate
Glycérol-3-P
E106
Lactate
Ala
Pyruvate
Malate
E107
Oxalo-acétate
Citrate
E75
Glu
Gln
Cit
Orn
Asp
ADP
ATP
E115
Membrane mitochondriale interne
FAD
FADH2
Mitochondrie
AA
Navette du glycérol-3-P
Navette du malate
Navette Citrate-malate-pyruvate
Navette Malate-aspartate
Cycle Fumarate-aspartate
Cycle de Krebs
Cycle de l'urée
Situation de jeûne

Les transporteurs de la mitochondrie

Cycles et navettes

Vue d'ensemble

La membrane externe des mitochondries est perméable à diverses molécules alors que la membrane interne n'est perméable qu'à l'oxygène, l'eau, le gaz carbonique, les AG à chaine courte, les corps cétoniques, l'ammoniac.

D'autres molécules peuvent franchir la membrane interne à l'aide de transporteurs spécifiques. Les mécanismes moléculaires de transport sont très divers, dépendants du gradient de pH, de la différence de potentiel de membrane, nécessitant éventuellement de l'énergie ou réalisant un simple échange comme pour la carnitine. Selon les cas, le transport est unidirectionnel ou bidirectionnel, concernant une seule molécule ou plusieurs.

Certaines molécules, qui ne disposent pas de transporteur, utilisent des molécules intermédiaires formant ainsi des « navettes ». C'est le cas par exemple pour les équivalents réducteurs du NADH,H+ ou pour l'acétyl-CoA. Les molécules intermédiaires peuvent être recyclées formant ainsi des « cycles ». L'appellation des navettes ou cycles varie selon les auteurs.

La navette du glycérol-3-P

La navette du glycérol-3-P (§ E5) permet le transport vers la mitochondrie des équivalents-réducteurs du NADH,H+ formés au cours de la glycolyse (§ G4). Cette navette, très active dans le muscle, semble être également importante dans le foie. Elle utilise les isoenzymes cytosolique et mitochondriale de la *glycérol-3-P-déshydrogénase* [E51], la première possédant le NAD+ comme cofacteur et la seconde, le FAD.

Les équivalents réducteurs du NADH,H+ parviennent directement à la chaine respiratoire car l'isoenzyme mitochondriale est située sur la face externe de la membrane mitochondriale interne :

• dans le cytosol : PDHA + NADH,H+ —> glycérol-3-P + NAD+
• dans l'espace intermembranaire : glycérol-3-P + FAD —> PDHA + FADH2

Le PDHA retourne dans le cytosol permettant ainsi la poursuite du cycle. Le FADH2 est réoxydé dans la chaine respiratoire produisant 2 ATP.

Le transporteur du pyruvate

Ce transporteur T est unidirectionnel ; il transporte le pyruvate du cytosol dans la mitochondrie d'où il ne peut ressortir :

pyruvate cytosolique - - - T - - -> pyruvate mitochondrial.

Le transport du pyruvate survient à l'issue de la glycolyse (§ G8), mais aussi au cours de la néoglucogenèse (§ G10) pour transporter dans la mitochondrie le pyruvate formé à partir du lactate (G11) et de l'alanine (§ P11).

Au cours de la synthèse des AG, le pyruvate est formé à partir du malate dans le cadre de la navette citrate-malate-pyruvate (*voir infra* « Le transporteur du citrate»).

Le transporteur malate/cétoglutarate

Ce transporteur est un antiport qui importe du malate et exporte du cétoglutarate ou inversement. Il intervient dans de nombreux métabolismes et participe à plusieurs navettes ou cycles.

1 - Transport du malate dans le sens mitochondrie -----> cytosol

• Au cours de la néoglucogenèse, la navette du malate (§ G10, G11, P11) assure, à la fois, le transport de l'oxaloacétate et celui des équivalents réducteurs du NADH,H+ ; elle utilise les isoenzymes mitochondriale et cytosolique de la *malate-déshydrogénase* [E107] :

- dans la mitochondrie : oxaloacétate + NADH,H+—> malate + NAD+
- malate mitochondrial - - T - - -> malate cytosolique
- dans le cytosol: malate + NAD+ —> oxaloacétate + NADH,H+

• Au cours de la synthèse des AG à partir des acides aminés (§ P12), le malate quitte le cycle de Krebs ; il est transporté dans le cytosol permettant la synthèse de NADPH,H+ lors de sa transformation en pyruvate par l'*enzyme malique* [E65] :

- malate mitochondrial - - T - - -> malate cytosolique
- malate cytosolique + CO2 + NADP+ —> pyruvate + CO2 + NADPH,H+

Cette réaction fait partie de la navette citrate-malate-pyruvate (*voir infra* « Le transporteur du citrate »).

2 - Transport du malate dans le sens cytosol -----> mitochondrie

Le fumarate, libéré au cours du cycle de l'urée (§ P7), est transformé en malate par l'isoenzyme cytosolique de la *fumarase* [E106]. Le malate est alors transporté dans la mitochondrie :

fumarate —> malate cytoplasmique - - T - - -> malate mitochondrial

Cette séquence fait partie du cycle fumarate-aspartate qui réunit le cycle de l'urée et le cycle de Krebs par l'intermédiaire du malate et de l'oxaloacétate (« bicyclette de Krebs ») : cycle de l'urée - fumarate - malate cytoplasmique - malate mitochondrial et oxaloacétate du cycle de Krebs - aspartate - cycle de l'urée.

3 • Transport bidirectionnel : la navette malate-aspartate

Cette navette, décrite par ailleurs (§ E 5), permet le transport bidirectionnel des équivalents-réducteurs du NADH,H+ qui sont transportés dans le même sens que le malate.

Elle utilise :

• le transporteur malate-cétoglutarate ;
• le transporteur aspartate-glutamate ;
• les isoenzymes cytosolique et mitochondriale de la *malate-déshydrogénase* [E107] ;
• les isoenzymes cytosolique et mitochondriale de l'*ASAT* [E75].

Le transporteur du citrate

Ce transporteur T permet le transport des « groupements acétyle » de la mitochondrie vers le cytosol pour la synthèse des AG et du cholestérol (§ L4, L6).

L'acétyl-CoA, qui ne possède pas de transporteur, franchit la membrane mitochondriale sous forme de citrate :

• acétyl-CoA + oxaloacétate —> citrate mitochondrial
• citrate mitochondrial - - T - - -> citrate cytosolique
• citrate cytosolique —> acétyl-CoA + oxaloacétate.

L'oxaloacétate formé dans le cytosol retourne dans la mitochondrie *via* le malate et le pyruvate formant la navette citrate-malate-pyruvate également appelée « cycle pyruvate-malate » ou « navette des groupements acétyle».

Le recyclage de l'oxaloacétate permet le transport de nouvelles molécules d'acétyl-CoA. Il permet également de produire du NADPH,H+ lors de la décarboxylation du malate en pyruvate par l'*enzyme malique* [E65]. Le NADPH,H+ apporte les atomes d'hydrogène nécessaires à la synthèse des lipides, l'autre partie étant apportée par la voie des pentoses-P.

Le transporteur des acyl-CoA

Ce transporteur est un système enzymatique carnitine-dépendant (§ L11). La carnitine fait entrer les AG, activés sous forme d'acyl-CoA, dans la mitochondrie.

Les corps cétoniques

Le transport des corps cétoniques s'effectue par une simple diffusion au travers des membranes (§ L12).

Le transporteur aspartate/glutamate

Ce transporteur est un antiport qui exporte l'aspartate en important du glutamate ou inversement. Il est impliqué dans la navette malate-aspartate (§ E5)

Le transporteur de la glutamine

Ce transporteur est spécifique ; il en est de même pour divers AA protéinogènes, ainsi que pour le transport de la citrulline et de l'ornithine dans le cycle de l'urée (§ P3, P7).

L'ammoniac NH3

Son transport est assuré par une simple diffusion au travers des membranes.

Le transporteur ATP/ADP

ATP et ADP sont transportés par l'*ATP/ADP translocase* [E115] qui exporte l'ATP produit en abondance par la chaine respiratoire et importe l'ADP (§ E7).

Définitions

Acide α-aminé : acide aminé ou aminoacide portant une fonction aminée NH_2 sur le carbone α asymétrique. Il existe des acides β-aminés (taurine, β-alanine) et des acides γ-aminés (acide γ-amino-butyrique ou GABA).

Acides α-aminés L ou D : isomères optiques par rapport au carbone asymétrique. Presque tous les acides aminés naturels appartiennent à la série L.

Acidose : état métabolique dans lequel les ions H^+ prédominent ; accompagné en général d'une diminution du pH sanguin.

Adressage des protéines : processus par lequel les protéines nouvellement synthétisées sont triées et transportées vers les organites cellulaires auxquels elles appartiennent.

Affinité : affinité d'une enzyme pour son substrat ou inverse de la Km.

Amphiphile ou amphipathique : molécule possédant à la fois une « tête » polaire, hydrophile (faisant face au milieu aqueux), et une « queue » hydrophobe, apolaire.

Anabolisme : synthèse de substances complexes à partir de substances plus simples.

Alcalose : état métabolique dans lequel les ions OH^- prédominent ; accompagné en général d'une augmentation du pH sanguin.

Apolaire ou non chargé : molécule qui ne s'associe pas avec l'eau, donc hydrophobe, insoluble dans l'eau.

Appareil de Golgi : organite intracellulaire complexe jouant un rôle dans la modification post-transcriptionnelle des protéines et dans leur sécrétion.

Apo B48, apo B100 : l'apoprotéine B des chylomicrons ne fait que 48% du PM de l'apoprotéine B des VLDL, d'où leurs noms respectifs : B48 et B100.

Apoenzyme : partie protéique d'une enzyme, à l'exception de tout coenzyme, organique ou inorganique et de tout groupement prosthétique qui pourrait être nécessaire à l'activité de l'enzyme.

ATP : transporte l'énergie chimique entre les voies métaboliques en servant d'intermédiaire de couplage aux réactions endergoniques et exergoniques. Contient deux liaisons « riches en énergie » : R—CH_2—O—P~P~P.

Biotine : voir coenzyme vitaminique.

Carrefour métabolique : métabolite pouvant être transformé par deux ou trois enzymes différentes.

Catabolisme : phase du métabolisme concernée par la dégradation des molécules nutritives productrices d'énergie.

Catécholamines: à la fois hormones et neurotransmetteurs du système sympathosurrénalien, ce sont des dérivés aminés du catéchol dont le précurseur est la tyrosine. Les trois catécholamines sont la dopamine, l'adrénaline, la noradrénaline. Elles excercent leurs actions par l'intermédiaire de deux classes importantes de récepteurs : α-adrénergiques (α1, α2) et β-adrénergiques (β-1, β-2, β-3). Ces récepteurs sont couplés au système protéine G-adénylate kinase

Cellule épithéliale : toute cellule qui fait partie de la couche externe d'un tissu ou d'un organe.

Céphalines : groupe de glycérophopholipides constitué de phosphatidyl-sérine, phosphatidyl-éthanolamine et phosphatidyl-inositol.

Cétose : état métabolique dans lequel les taux de corps cétoniques dans le sang, les tissus et les urines sont anormalement élevés.

Coenzyme : facteur nécessaire à l'action de certaines enzymes.

Coenzyme A (CoA) : voir coenzyme vitaminique.

Coenzymes minéraux : la présence d'ions est indispensable à l'action de nombreuses enzymes. Exemples : le magnésium Mg^{++} forme le complexe ATP-Mg^{++}, cosubstrat des kinases ; fer, soufre, zinc et cuivre sont indispensables au bon fonctionnement de la chaîne respiratoire...

Coenzymes vitaminiques : cofacteurs organiques et hydrosolubles apportés par l'alimentation, dérivant des vitamines du groupe B, nécessaires à l'activité de plusieurs enzymes du métabolisme des nutriments :
• thiamine ou vitamine B1 ; la forme physiologiquement active est la thiamine pyrophosphate ;
• riboflavine ou vitamine B2 ; la forme active est le FAD ;
• niacine ou vitamine B3 ou acide nicotinique ou vitamine PP (pellagre preventive factor) ; les formes actives sont le NAD^+ et le $NADP^+$;
• pantothénate ou acide pantothénique ou vitamine B5 ; la forme active est le coenzyme A ;
• pyridoxine ou vitamine B6 ; la forme active est le phosphate de pyridoxal ;
• biotine ou vitamine B8, coenzyme impliqué dans les réactions de carboxylation ;
• acide folique ou vitamine B9, actif sous forme de folates ;
• cobalamine ou vitamine B12, active sous forme méthylée.

Complexe multienzymatique : enzymes appartenant à la même voie enzymatique, fixées les unes aux autres.

Cycle métabolique : voie métabolique qui, après un certain nombre d'étapes, revient à son point de départ.

Cytosol : Phase aqueuse de la cellule dont sont exclus les organites tels que les mitochondries, les lysosomes...

Enzymes : catalyseurs protéiques des réactions métaboliques. On les classe en 6 familles :
• classe 1 : les oxydoréductases. Elles donnent ou acceptent des électrons : déshydrogénases, réductases, oxydases, oxygénases...
• classe 2 : les transférases. Elles transportent différents groupements : groupement phosphate (via l'ATP) transporté par des kinases, aminé (NH_2) par des transaminases, méthyl (CH_3) par des méthyltransférases...
• classe 3 : les hydrolases. Elles rompent différentes liaisons par addition d'eau : liaison osidique par des osidases, ester phosphorique par des phosphatases, liaison ester carboxylique par estérases...
• classe 4 : les lyases. Elles forment des liaisons (synthases) ou rompent des liaisons (aldolases) en dehors des groupes précédents.
• classe 5 : les isomérases. Elles réalisent, avec les mutases, des arrangements internes de la molécule.
• classe 6 : les ligases. Elles forment diverses liaisons en rompant parallèlement une liaison phosphate : synthétases, carboxylases...

Enzyme allostérique : enzyme régulatrice dont l'activité est modulée par un métabolite sur un site autre que le site actif.

Enzyme clé : enzme régulant une réaction irréversible in vivo, donc le flux d'une voie métabolique. C'est le plus souvent une enzyme allostérique.

Telecharger plus de livres medicaux Gratuits sur www.doc-dz.com

Equivalents réducteurs : atomes d'hydrogène (2 H) et électrons (2e-) transportés par des coenzymes d'oxydoréduction :
1) le NAD^+ capte 1 atome d'hydrogène et 2 e- (ion hydrure), le deuxième hydrogène est libre dans le milieu :
$NAD^+ \longrightarrow NADH + H^+$ ($NADH,H^+$).
2) le FAD capte deux hydrogènes et 2 e- : $FAD \longrightarrow FADH_2$.

Estérification : réaction entre un acide et un alcool avec élimination d'eau, le produit formé est un ester.

Fonctions chimiques où R est le « radical » de la molécule :
- fonction acide carboxylique : R—COOH
- fonction alcool primaire : R—CH_2OH
- fonction alcool secondaire : R—CHOH—R'
- fonction aldéhyde : R—CHO
- fonction amide : R—CO—NH_2
- fonction azotée ou aminée : R—NH_2
- fonction cétone : R—CO—R'
- fonction ester carboxylique : R—CO—O—R'
- fonction hydroxyle : R—OH
- fonction méthyl : R—CH_3.

Glucose α et β : isomères (anomères) du glucose qui se différencient par la position du -OH porté par le carbone 1 asymétrique, par rapport au plan de la molécule.
(α au-dessous du plan, β au-dessus du plan).

Glycosylation : fixation enzymatique d'oligosaccharides sur les protéines, aboutissant aux glycoprotéines.

Glycation : fixation non enzymatique et anarchique de glucose sur les protéines, aboutissant aux protéines glyquées (diabète).

Homéostasie (du grec homeos = même, et stasis = rester). Permet de maintenir constants un ou plusieurs paramètres essentiels (comme le taux de glucose dans le sang = homéostasie glucidique)

Hydrolyse : division d'une molécule avec de l'eau ; le OH devenant une partie d'une molécule, l'atome d'hydrogène, une partie de l'autre. Réaction catalysée par des hydrolases.

Hydrophile : molécule qui « aime l'eau » et qui s'associe avec (ou se dissout facilement dans) l'eau, donc polaire.

Hydrophobe : molécule insoluble dans l'eau, donc non polaire ou apolaire.

Kcal : unité qui est utilisée pour exprimer l'énergie des aliments:
1 Kcal = 4,18 Kjoules (la kilocalorie représente la quantité de chaleur nécessaire pour élever la température d'un kg d'eau de 14,5 à 15,5° C).

Kj : Kjoule (1 Kcal = 4,18 Kjoules).

Km ou constante de Michaelis : concentration en substrat permettant d'obtenir la moitié de la vitesse maximale de l'enzyme considérée (Km = vitesse maximale/2).

Lécithines : groupe de glycérophospholipides constitué de phosphatidyl-choline.

Liaison peptidique : liaison entre le groupement α-aminé d'un acide aminé et le groupement α-carboxylique d'un autre acide aminé, avec élimination d'eau.

Liaison « riche en énergie » : liaison chimique appartenant à un composé dont l'hydrolyse s'accompagne de la libération, dans les conditions « standards », d'au moins 7 000 calories. Exemples :
- liaison anhydride phosphorique : R—CH_2—O—P~P~P (ATP) ;
- liaison anhydride mixte : R—CO—O~P (1,3-bisP-glycérate) ;
- liaison phospho-énol : R—CO~P (P-énolpyruvate) ;
- liaison phospho-amide : R—NH~P (créatine-P) ;
- liaison acyl-thiol : R—CO~S—R' (succinyl-CoA).

Lipoate ou acide lipoïque : lipide à 8C, transporteur intermédiaire d'hydrogènes et de groupements acyls pour les α-céto-déshydrogénases.

Lysosome : organite intracellulaire « acide » (pH < 5), riche en enzymes « acides » qui hydrolysent des macromolécules, telles que le glycogène et les lipoprotéines.

Métabolisme : transformations de molécules effectuées par l'intermédiaire d'enzymes, dans le sens de la synthèse (anabolisme) et dans le sens de la dégradation (catabolisme).

Métabolisme basal : métabolisme au repos total, à distance des repas.

Mitochondrie : organite cellulaire entouré d'une double membrane contenant les enzymes indispensables pour la formation de grandes quantités d'énergie, telles que les enzymes de l'oxydation du pyruvate, de l'oxydation des AG, du cycle de Krebs, de la chaîne respiratoire.

Niacine : voir coenzymes vitaminiques.

Oxydation : perte d'hydrogène ou d'électron(s).

Organites intracellulaires ou organelles : compartiments intracellulaires contenant des enzymes et autres composants nécessaires aux fonctions spécialisées d'une cellule, comme les mitochondries, les peroxysomes, les lysosomes, le réticulum endoplasmiques...

Oxydoréduction : couplage entre oxydation et réduction.

Peroxysome : organite intracellulaire contenant de nombreuses enzymes pour la synthèse et le catabolisme de nombreux composés, tels que la synthèse de l'ubiquinone, du cholestérol, des acides biliaires et le catabolisme du peroxyde d'hydrogène (d'où son nom), des acides gras à très longue chaîne, de l'acide phytanique...

Phospholipides : lipides complexes composés d'acides gras, d'acide phosphorique et d'alcools. Ils comprennent :
- les glycérophospholipides construits sur une molécule de glycérol (alcool à 3C) ;
- les sphingolipides construits sur une molécule de sphingosine (alcool aminé à 18C).

Phosphorylation : transfert d'un groupement phosphate (P) sur un métabolite qui est alors activé, c'est-à-dire rendu capable de réaction.

Polaire ou chargé : molécule dont certains groupements peuvent s'associer à l'eau ; est donc hydrophile.

Protéine Fe-S (fer-soufre) : protéine impliquée dans le transfert d'électrons ; le fer Fe^{2+} ou Fe^{3+} est lié à un soufre inorganique et à une cystéine de la protéine.

Pyridoxal-phosphate ou phosphate de pyridoxal (PLP) : voir coenzymes vitaminiques.

Réaction endergonique : nécessite de l'énergie.

Réaction exergonique : libère de l'énergie.

Réduction : gain d'hydrogène ou d'électron(s).

Rétrorégulation : régulation d'une enzyme clé par le produit final de la voie métabolique à laquelle elle appartient.

Réticulum endoplasmique : organite intracellulaire qui, dans les hépatocytes, possède la glucose-6-phosphatase et diverses enzymes pour les synthèses des lipoprotéines.

Riboflavine : voir coenzymes vitaminiques.

Substrat « riche en énergie » : molécule instable dont la grande réactivité, liée à une « liaison riche en énergie », permet de transférer l'excès d'énergie potentielle qu'elle détient sur d'autres molécules en la transformant.
Exemples de composés riches en énergie : P-énolpyruvate, 1,3 bisP-glycérate, créatine-P, succinyl-CoA.

Thiamine-pyrophosphate (TPP) : voir coenzymes vitaminiques.

Vitamine : voir coenzymes vitaminiques.

Voie métabolique : séquence de réactions chimiques qui permet la transformation d'une molécule en une ou plusieurs autres sous l'action de plusieurs enzymes

Abréviations

AA	acide aminé
A1, A2, A4	apoprotéines A1, A2, A4
AB	acides biliaires
α-CA	α-cétoacide ou acide α-cétonique
ACAT	acyl-CoA:cholestérol-acyltransférase
Acyl-CoA	dérivé acyle du coenzyme A ou « AG activé »
ADP	adénosine-diphosphate
ADN ou DNA	acide désoxyribonucléique
AG	acide gras
Ala	alanine
ALAT ou ALT	alanine-amino-transférase
AMP	adénosine-monophosphate
AMPc ou cAMP	AMP cyclique
Apo	apoprotéine
Arg	arginine
ARN ou RNA	acide ribonucléique
Asn	asparagine
Asp	acide aspartique
ASAT ou AST	aspartate-amino-transférase
ATP	adénosine-triphosphate
B-E	récepteur apo B-E
B48, B100	apoprotéines B48, B100
C	cholestérol
C2	apoprotéine C2
chiffre + C	nombre de carbones
Ca, Ca^{++}	calcium, calcium ionisé
CC	corps cétoniques
CDP	cytidine-diphosphate
CE	cholestérol estérifié
CETP	cholesteryl-esters-transfer-protein
Cit	citrulline
CO_2	gaz carbonique
CO_3H^-	ion bicarbonate
CTP	cytidine-triphosphate
CK ou CPK	créatine-kinase
CoA	coenzyme-A : CoA-SH
CMP	cytidine-monophosphate
Créatine-P	créatine-phosphate
CTP	cytidine-triphosphate
Cu	cuivre
Cys	cystéine
Cyto	cytochrome (b, c, c1, a, a3)
DID	diabète insulino-dépendant
DNID	diabète non insulino-dépendant
DOPA	dihydroxy-phénylalanine
E	apoprotéine E
e^-	électron
E4P	érythrose-4-phosphate
ETF	électron-transfer-flavoprotein (oxydée)
$ETFH_2$	électron-transfer-flavoprotein (réduite)
F6P	fructose-6-P
FAD	flavine-adénine-dinucléotide (oxydé)
$FADH_2$	flavine-adénine-dinucléotide (réduit)
Fe, Fe^{2+}, Fe^{3+}	fer, fer ferreux, fer ferrique
FMN	flavine-mononucléotide (oxydé)
$FMNH_2$	flavine-mononucléotide (réduit)
G6PD	glucose-6-P déshydrogénase
GA	glycéraldéhyde
GABA	acide gamma-aminobutyrique
GDP	guanine-diphosphate
GGT ou γ-GT	gamma-glutamyl-transférase
Gln	glutamine
Glu	glutamate
Glut	transporteurs de glucose
Gly	glycine, glycocolle
GMP	guanine-monophosphate
GMPc ou cGMP	GMP cyclique
GR	globule rouge
G-SH	glutathion (réduit)
G-S-S-G	glutathion (oxydé)
GTP	guanine-triphosphate
H_2	hydrogène
H^+	proton
nH^+	flux de protons
Hcy	homocystéine
HDL	lipoprotéines de haute densité
HGPRT	hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase
His	histidine
HMG-CoA	3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA
IDL	lipoprotéines de densité intermédiaire
Ile	isoleucine
IP3	inositol-triphosphate
IMP	inosine-monophosphate
kcal	kilocalorie
Km	constante de Michaelis
LCAT	lécithine-cholestérol-acyltransférase
LDH	lactate-déshydrogénase
LDL	lipoprotéines de basse densité
Leu	leucine
Lys	lysine
Mg, Mg^{++}	magnésium, magnésium ionisé
mM	millimole
Mn, Mn^{++}	manganèse, manganèse ionisé
Met	méthionine
Na, Na^+	sodium, sodium ionisé
NAD^+	nicotinamide-adénine-dinucléotide (oxydé)
$NADH,H^+$	nicotinamide-adénine-dinucléotide (réduit)
NADP	nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate (oxydé
$NADPH,H^+$	nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate (réduit
NH_3, NH_4^+	ammoniac, ion ammonium
NH_4OH	Ammoniaque
NO	monoxyde d'azote
OA	oxaloacétate
3-OH-butyrate	3-hydroxybutyrate
Orn	ornithine
P	groupement phosphate
PDHA	phospho-di-hydroxy-acétone
PFK I	phospho-fructo-kinase I
PFK II	phospho-fructo-kinase II
PGA	phospho-glycéraldéhyde
Phe	phénylalanine
Pi	phosphate inorganique (orthophosphate)
PLP	phosphate de pyridoxal ou pyridoxal-phosphate
PLTP	phospholipid-transfer-protein
PM	poids moléculaire
PP	pentose-P ou pentose-phosphate
PPi	pyrophosphate inorganique
Pro	proline
PRPP	5-phosphoribosyl-pyrophosphate
PYR	pyruvate
Q	coenzyme Q oxydé ou ubiquinone
QH_2	coenzyme Q réduit ou ubiquinol
R5P	ribose-5-P
RE	réticulum endoplasmique
Su7P	sédoheptulose-7-P
Ser	sérine
TG	triglycéride
THB	tétrahydrobioptérine
THF	tétrahydrofolate
Thr	thréonine
TMP	thymidine-monophosphate
TPP	thiamine-pyrophosphate
Trp	tryptophane
Tyr	tyrosine
UDP	uridine-diphosphate
UDP-galactose	uridine-diphospho-galactose
UDP-glucose	uridine-diphospho-glucose
UMP	uridine-monophosphate
UTP	uridine-triphosphate
Val	valine
VLDL	lipoprotéines de très basse densité
Xu5P	xylulose-5-P
Zn, Zn^{++}	zinc, zinc ionisé

Orientations bibliographiques

limitées à des ouvrages parus depuis 1992.

• Alberts B., Bray D., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., *L'essentiel de la biologie cellulaire*, traduction française de Perelmans S., Paris, Flammarion, 1998, 630 pages
Un condensé de leur ouvrage monumental *"Biologie Moléculaire de la cellule"*.

• Borel J.-P., Maquart F.-X., Le Peuch C., Randoux A., *Biochimie dynamique*, Paris, De Boeck, 1997, 2e édition, 1997, 938 pages.
Un très bon manuel français, avec en prime un beau chapitre sur l'histoire de la biochimie.

• Borel J.-P., Maquart F.-X., Gillery Ph. et Exposito M., *Biochimie pour le clinicien*, Paris, Frison-Roche, 1999, 392 pages
Un manuel qui illustre tout l'intérêt de la biochimie pour le clinicien.

• Borel J.-P, Sternberg M., *Biochimie et Biologie Moléculaire Illustrées*, Frison-Roche 2000, 220 pages
Un condensé agréable pour une vision de la biochimie et de la biologie moléculaire.

• Campbell P., Smith A., *Biochimie illustrée*, Maloine, 2000, 4e édition, 374 pages.
Un ouvrage clair et didactique : une information = une illustration.

• Garrett P., Grisham C. M., *Biochimie*, 2e édition, Paris, De Boeck Université, 2000, 1254 pages
C'est la première traduction française avec de beaux schémas.

• Fernandez J., Saudubray J. M., Van Den Berghe G., *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*, Springer-Verlag, 1995, 2e édition, 442 pages.
L'indispensable compagnon des cliniciens et des biologistes pour le diagnostic des maladies métaboliques.

• Hennen G., *Biochimie 1er cycle*, Paris, Dunod, 1998, 436 pages.
Un manuel en français pour les étudiants du 1er cycle, bases chimiques, biochimiques et commentaires cliniques.

• Kamoun P., Lavoinne A., de Verneuil H., *Biochimie et biologie moléculaire*, Paris, Flammarion, 2003, 473 pages.
Vient de paraître.

• Koolman J., Röhm K., *Atlas de poche de biochimie*, Paris, Flammarion, 1994, 426 pages.
200 pages de texte, 200 pages d'illustration dans un format de poche.

• Lehninger A. L., Nelson D. L., Cox M. M., *Principes de biochimie*, traduction française de Kamoun P., Paris, Flammarion, 1994, 2e édition, 1035 pages.
On ne présente plus ce monument illustré, de la chimie du vivant !

• Moussard Ch., *En bref... Biochimie structurale et métabolique*, De Boeck Université, 2002, 324 p.
Une vision teintée d'humour de la biochimie.

• Murray R. K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W., *Biochimie de Harper*, traduction française de Lise Nicole, De Boeck Université, Quebec, 2002, 933 pages.
Le « Harper » en est à sa 8e édition française.

• Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet 0., *Traité de nutrition pédiatrique*, Maloine, Paris, 1993, 1088 p.
L'immensité du champ de la nutrition pédiatrique par 80 pédiatres et nutritionnistes francophone.

• Saudubray J.-M., *Maladies métaboliques*, Doin, Paris, 1992, 248 pages.
Une très bonne mise au point dans la série des « Progrès en pédiatrie ».

• Stryer L., *La Biochimie*, traduction française de Weinman S. et Kamoun P., Paris, Flammarion, 1997, 4e édition, 1997, 1088 pages.
Un grand classique : formules, schémas, couleurs...

• Scriver Ch., R., Beaudet A. L., Sly W., L., Vall D., *The metabolic and molecular bases of inherited deseases*, Mc Graw Hill, 2001, 8e édition, 3 volumes, 6338 pages.
Le nombre et la connaissance des maladies héréditaires du métabolisme ne cessent d'augmenter...

• Voet D., Voet J., *Biochimie*, traduction française de la 2e édition de Gaudemer Y., Paris, Bruxelles, De Boeck Université, 1998, 1361 pages.
Une synthèse impressionnante: 1300 pages et 1300 figures.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Voyage en biochimie

Se plonger dans la biochimie est pour beaucoup un épouvantable pensum. Les circuits métaboliques se croisent et se décroisent. Presque tout s'échange entre les sucres, les lipides et les protéines. Tout varie entre la levure et le mammifère, entre le foie, le muscle et le rein, entre le jeûne et l'alimentation, entre l'effort et le repos. Au casse-tête des structures succède celui des métabolismes avec leurs régulations en cascade. Ce livre invite à un nouveau voyage en biochimie humaine. Or, un voyage, c'est à la fois un projet, un guide et une carte.

Le *projet*, c'est chercher à suivre le destin des aliments dans l'organisme : partir du tube digestif et suivre les aliments jusqu'à leur dégradation complète en eau, gaz carbonique, urée et énergie.

Le *guide* détaille les circuits, décrit les petits détours et commente les grands monuments. Le foie est le grand monument de la biochimie humaine ; il est donc au cœur de ce voyage.

La *carte* vise à donner une perspective globale, à montrer les meilleurs itinéraires et à dessiner les grandes voies métaboliques.

Puisse ce Voyage simplifier l'accès aux plaisirs de la biochimie et en montrer l'intérêt clinique.

ISBN : 2-84299-547-3
23 €
VB3

